

**Universidad Autónoma de Madrid**

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



**Tratamiento de rescate empírico de la  
infección por *Helicobacter pylori* en  
1.200 pacientes a lo largo de 18 años**

**Tesis doctoral**

**Diego Burgos Santamaría**

Madrid, 2018

*"Llegar a la verdad más simple requiere años de contemplación"*

Isaac Newton

## AGRADECIMIENTOS

A **Javier P. Gisbert**, por ofrecerme la oportunidad dar mis primeros pasos en la investigación clínica a su lado y compartir conmigo parte de su dilatada experiencia asistencial. Es un privilegio haber podido aprender de su rigor académico y su sentido de la responsabilidad científica durante mi formación como gastroenterólogo. Gracias por confiar en mí.

A **Adrián G. McNicholl**, por su tutela paciente y comprensiva. Gracias por enseñarme a ver la medicina desde otro punto de vista, despertar en mí el espíritu crítico y darme herramientas necesarias para iniciar mi carrera investigadora.

A **mis padres, Natividad y Javier**, por su entrega absoluta a la educación de sus hijos y su sacrificio diario por nuestra familia. Sin su generosidad infinita, ni esta tesis ni todo lo anterior habría sido posible.

A **mi hermana Alba**, una versión mejorada de mí, a todos los niveles. Porque no es consciente de hasta qué punto la considero un modelo a imitar.

A **Pablo, David y Pablo**, la familia que elegí. Gracias por ser un apoyo constante y una vía de escape en los malos momentos, sin importar la distancia ni las circunstancias.

A **Marianela**, gracias por apostar, acompañarme en tantos inicios y enseñarme La Liga de la Bondad. También a **Daniel Martín**, que bien sabe que *“un gran poder conlleva una gran responsabilidad”*.

Gracias a mis compañeros y antiguos adjuntos del Hospital de La Princesa, con los que crecí tanto a nivel profesional como personal. A **Cecilio Santander**, por recordarme año tras año que *“un médico feliz es un médico mejor”*. A **María Chaparro**, por ser un estímulo diario durante mi residencia; su inquietud científica y su capacidad de exprimir al máximo cada minuto de trabajo son una referencia para mí. A **Beatriz Arberas** y **Fernando Casals**, que siempre serán mis residentes mayores a emular.

Finalmente, gracias a los compañeros del Hospital Ramón y Cajal que me han acompañado estos últimos dos años. A **Agustín Albillos**, por darme la oportunidad de formar parte de su equipo y apostar por mí. A **Luis Téllez**, por apoyarme, acogerme y estar presente en una fase de transición complicada.

Gracias a todos y cada uno de vosotros por formar parte de esta etapa.

## ÍNDICE GENERAL

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>17</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1. Antimicrobianos utilizados en los tratamientos de <i>Helicobacter pylori</i> .....</b>	<b>27</b>
2.1.1. Claritromicina .....	27
2.1.2. Metronidazol .....	28
2.1.3. Amoxicilina .....	30
2.1.4. Quinolonas .....	31
2.1.5. Tetraciclinas.....	32
2.1.6. Rifabutina .....	32
2.1.7. Sales de bismuto.....	34
<b>2.2. Estrategias de optimización de los tratamientos empíricos .....</b>	<b>36</b>
2.2.1. Generar una supresión ácida intensa .....	36
2.2.2. Utilizar terapias cuádruples.....	38
2.2.3. Utilizar tratamientos prolongados .....	40
2.2.4. No se deben repetir antibióticos que ya han fracasado.....	41
2.2.5. Conocer las exposiciones previas a antibióticos y las resistencias locales .....	42
<b>2.3. Terapias de rescate más utilizadas .....</b>	<b>44</b>
2.3.1. Terapias con bismuto, tetraciclina y metronidazol .....	44
2.3.1.1. <i>Terapia cuádruple clásica con bismuto</i> .....	44
2.3.1.2. <i>Terapia cuádruple con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina y metronidazol.</i> .....	45

2.3.1.3. <i>Terapia cuádruple con Pylera®</i> .....	46
2.3.2. Terapias con quinolonas.....	48
2.3.2.1. <i>Terapias triples con levofloxacin o moxifloxacin</i> .....	48
2.3.2.2. <i>Terapia cuádruple con bismuto, levofloxacin y amoxicilina</i> .....	48
2.3.3. Terapias con rifabutina.....	49
2.3.4. Terapia dual.....	50
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>53</b>
3.1. <b>Objetivo principal</b> .....	<b>54</b>
3.2. <b>Objetivos secundarios</b> .....	<b>54</b>
<b>4. MÉTODOS .....</b>	<b>55</b>
4.1. <b>Diseño del estudio</b> .....	<b>56</b>
4.2. <b>Enfermedad a estudio</b> .....	<b>56</b>
4.3. <b>Población a estudio</b> .....	<b>56</b>
4.4. <b>Criterios de selección</b> .....	<b>58</b>
4.4.1. Criterios de inclusión .....	58
4.4.2. Criterios de exclusión .....	58
4.5. <b>Descripción de la intervención: tratamientos de rescate</b> .....	<b>59</b>
4.5.1. Antisecretores .....	59
4.5.2. Aspectos relevantes de algunos antimicrobianos .....	59
4.5.3. Duraciones de los tratamientos .....	60
4.6. <b>Obtención de los datos</b> .....	<b>63</b>
4.7. <b>Variables y definiciones</b> .....	<b>64</b>
4.7.1. Variables basales y de filiación .....	64

4.7.2.	Variables de los tratamientos previos .....	65
4.7.3.	Variables del tratamiento actual .....	66
4.7.4.	Variables de resultados .....	67
4.7.5.	Variables de efectos adversos .....	68
<b>4.8.</b>	<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>70</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>73</b>
<b>5.1.</b>	<b>Resultados globales .....</b>	<b>74</b>
5.1.1.	Variables demográficas .....	74
5.1.2.	Uso de los antibióticos .....	76
5.1.3.	Duraciones de los tratamientos .....	83
5.1.4.	Uso de los antisecretores .....	86
5.1.5.	Efectividad global.....	89
<b>5.2.</b>	<b>Resultados por esquema de tratamiento.....</b>	<b>93</b>
5.2.1.	Terapia triple con levofloxacino y amoxicilina.....	93
5.2.2.	Terapia triple con moxifloxacino y amoxicilina.....	99
5.2.3.	Terapia cuádruple con bismuto, levofloxacino y amoxicilina .....	101
5.2.4.	Terapia triple con levofloxacino y claritromicina .....	106
5.2.5.	Terapia cuádruple con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol.....	109
5.2.6.	Terapia cuádruple clásica con bismuto .....	114
5.2.7.	Terapia cuádruple con <i>Pylera</i> ® .....	125
5.2.8.	Terapia triple con rifabutina y amoxicilina .....	129
5.2.9.	Terapia triple con rifabutina y claritromicina .....	134
5.2.10.	Terapia cuádruple concomitante .....	138

5.2.11. Terapia dual .....	142
<b>5.3. Pacientes con alergias a antibióticos .....</b>	<b>143</b>
<b>5.4. Análisis multivariante.....</b>	<b>146</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>147</b>
<b>6.1. Características de la consulta monográfica de <i>Helicobacter pylori</i> .....</b>	<b>148</b>
<b>6.2. Tratamiento empírico .....</b>	<b>149</b>
<b>6.3. Segunda línea de tratamiento .....</b>	<b>151</b>
6.3.1. Terapia triple con levofloxacino y amoxicilina .....	151
6.3.2. Terapia triple con moxifloxacino y amoxicilina .....	154
6.3.3. Terapia cuádruple con bismuto, levofloxacino y amoxicilina.....	156
6.3.4. Terapia cuádruple clásica con bismuto .....	158
6.3.5. Terapia cuádruple con <i>Pylera</i> ® .....	159
6.3.6. Terapia cuádruple con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina y metronidazol .....	161
<b>6.4. Tercera línea de tratamiento.....</b>	<b>163</b>
6.4.1. Terapia cuádruple clásica con bismuto .....	163
6.4.2. Terapia cuádruple con <i>Pylera</i> ® .....	171
6.4.3. Terapias con quinolonas.....	174
<b>6.5. Cuarta línea de tratamiento .....</b>	<b>176</b>
6.5.1. Terapias con rifabutina.....	176
6.5.2. Terapia cuádruple con <i>Pylera</i> ® .....	180
<b>6.6. Otros tratamientos .....</b>	<b>181</b>
6.6.1. Terapia dual.....	181
6.6.2. Terapia cuádruple concomitante .....	183



<b>6.7.</b>	<b>Tasa de erradicación acumulada .....</b>	<b>185</b>
<b>6.8.</b>	<b>Datos adicionales .....</b>	<b>189</b>
6.8.1.	Análisis multivariante .....	189
6.8.2.	Pacientes alérgicos a penicilina .....	189
6.8.3.	Aplicación de las recomendaciones de los documentos de consenso .....	190
<b>6.9.</b>	<b>Limitaciones y fortalezas del estudio .....</b>	<b>192</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>196</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>200</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>217</b>
<b>9.1.</b>	<b>Glosario de abreviaturas .....</b>	<b>218</b>
<b>9.2.</b>	<b>Proceso de creación de la base de datos.....</b>	<b>219</b>
<b>9.3.</b>	<b>Hoja de recogida de datos previa a la instauración de la historia clínica</b>	
	<b>electrónica .....</b>	<b>222</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Indicaciones de búsqueda de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> <sup>8</sup> .....	23
<b>Tabla 2.</b> Cálculo de la resistencia combinada a la claritromicina y al metronidazol a partir de los valores aislados de resistencia a cada uno de ellos <sup>73</sup> . .....	43
<b>Tabla 3.</b> Posologías de las terapias triples y de la terapia dual .....	61
<b>Tabla 4.</b> Posologías de las terapias cuádruples .....	62
<b>Tabla 5.</b> Datos demográficos globales (N = 1.200) .....	74
<b>Tabla 6.</b> Esquemas de tratamientos pautados en cada línea de rescate .....	79
<b>Tabla 7.</b> Duraciones de los tratamientos .....	84
<b>Tabla 8.</b> Posología de los inhibidores de la bomba de protones en el conjunto de los 1.200 tratamientos.....	88
<b>Tabla 9.</b> Inhibidores de la bomba de protones utilizados en cada esquema de tratamiento .....	88
<b>Tabla 10.</b> Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento del conjunto de los 1.200 tratamientos.....	91
<b>Tabla 11.</b> Efectividad acumulada por intención de tratar del conjunto de los 1.200 tratamientos.....	91
<b>Tabla 12.</b> Datos demográficos de los casos tratados con terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y amoxicilina (N = 406).....	96
<b>Tabla 13.</b> Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y amoxicilina .....	96
<b>Tabla 14.</b> Efectividad de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y amoxicilina según la duración del tratamiento .....	98

<b>Tabla 15.</b> Efectos adversos de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y amoxicilina (N = 406) .....	98
<b>Tabla 16.</b> Datos demográficos de los casos tratados con terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, moxifloxacino y amoxicilina (N = 52) .....	100
<b>Tabla 17.</b> Efectos adversos de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, moxifloxacino y amoxicilina (N = 52).....	100
<b>Tabla 18.</b> Datos demográficos de los casos tratados con terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, levofloxacino y amoxicilina (N = 114) ..	103
<b>Tabla 19.</b> Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, levofloxacino y amoxicilina .....	103
<b>Tabla 20.</b> Efectos adversos de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, levofloxacino y amoxicilina (N = 114) .....	104
<b>Tabla 21.</b> Datos demográficos de los casos tratados con terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y claritromicina (N = 24) .....	107
<b>Tabla 22.</b> Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y claritromicina .....	108
<b>Tabla 23.</b> Efectos adversos de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y claritromicina (N = 24).....	108
<b>Tabla 24.</b> Datos demográficos de los casos tratados con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol (N = 200) .....	111
<b>Tabla 25.</b> Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol.....	111

<b>Tabla 26.</b> Efectos adversos de la terapia con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol (N= 200) .....	113
<b>Tabla 27.</b> Datos demográficos de los casos tratados con terapia cuádruple clásica con bismuto (N = 169).....	119
<b>Tabla 28.</b> Variaciones de posologías y duraciones del tratamiento cuádruple clásico con bismuto .....	121
<b>Tabla 29.</b> Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia cuádruple clásica con bismuto .....	121
<b>Tabla 30.</b> Diferencias en la composición del tratamiento cuádruple clásico con bismuto en las líneas de rescate 2 y 3.....	122
<b>Tabla 31.</b> Efectividad de la terapia cuádruple clásica con bismuto según el tiempo de tratamiento, sin tener en cuenta otros factores .....	122
<b>Tabla 32.</b> Esquemas de tratamiento cuádruple clásico con bismuto más utilizados en cada período .....	123
<b>Tabla 33.</b> Efectividad de la terapia cuádruple clásica con bismuto según el tipo de tetraciclina utilizada .....	123
<b>Tabla 34.</b> Efectos adversos de la terapia cuádruple clásica con bismuto .....	124
<b>Tabla 35.</b> Datos demográficos de los pacientes tratados con un inhibidor de la bomba de protones y <i>Pylera</i> ® (N = 70).....	127
<b>Tabla 36.</b> Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones y <i>Pylera</i> ® .....	127
<b>Tabla 37.</b> Análisis de la efectividad de la terapia cuádruple con <i>Pylera</i> ® en función del tipo y la dosis del inhibidor de la bomba de protones .....	128

<b>Tabla 38.</b> Efectos adversos de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones y <i>Pylera</i> ® .....	128
<b>Tabla 39.</b> Datos demográficos de los pacientes tratados con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y amoxicilina (N = 128) .....	131
<b>Tabla 40.</b> Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y amoxicilina.....	131
<b>Tabla 41.</b> Efectos adversos de la terapia terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y amoxicilina.....	133
<b>Tabla 42.</b> Datos demográficos de los casos tratados con terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y claritromicina (N = 16) .....	136
<b>Tabla 43.</b> Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y claritromicina .....	136
<b>Tabla 44.</b> Efectos adversos en la terapia con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y claritromicina .....	137
<b>Tabla 45.</b> Datos demográficos de los casos tratados con terapia cuádruple concomitante (N = 15).....	140
<b>Tabla 46.</b> Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia cuádruple concomitante .....	140
<b>Tabla 47.</b> Efectos adversos de la terapia cuádruple concomitante .....	141
<b>Tabla 48.</b> Datos demográficos de los pacientes alérgicos al menos a un antibiótico (N = 80) .....	144
<b>Tabla 49.</b> Tratamientos de primera línea fallidos en los pacientes con alergias a antibióticos.....	145

<b>Tabla 50.</b> Esquemas de tratamientos de rescate utilizados en pacientes alérgicos a antibióticos (N = 80) .....	145
<b>Tabla 51.</b> Diferencias de dosis y tiempos de tratamiento entre la terapia cuádruple clásica con bismuto utilizada a partir de 2012 y la terapia cuádruple con <i>Pylera</i> ® .....	161
<b>Tabla 52.</b> Comparativa de las posologías de la terapia cuádruple clásica con bismuto utilizadas en estudios en los que se logra una elevada tasa de erradicación frente a cepas de <i>H. pylori</i> resistentes a metronidazol y la posología utilizada en el estudio actual a partir del año 2012.....	170
<b>Tabla 53.</b> Comparación de los resultados de la terapia cuádruple clásica con bismuto utilizada a partir del año 2012 y la terapia cuádruple con <i>Pylera</i> ® .....	171

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Tratamientos de rescate pautados por año (N = 1.200) .....	75
<b>Figura 2.</b> Esquemas de tratamientos de rescate (N = 1.200) .....	77
<b>Figura 3.</b> Tendencias de prescripción de los tratamientos de rescate, independientemente de la línea (N = 1.200).....	80
<b>Figura 4.</b> Tendencias de prescripción de los rescates de segunda línea (N = 760) .....	81
<b>Figura 5.</b> Tendencias de prescripción de los rescates de tercera línea (N = 309) .....	82
<b>Figura 6.</b> Tendencias de las duraciones de los tratamientos de rescate.....	85
<b>Figura 7.</b> Tendencias de prescripción de los antisecretores en los tratamientos de rescate (N = 1.200) .....	87
<b>Figura 8.</b> Efectividad global de las terapias de rescate a lo largo de los años (N = 1.200) .....	90
<b>Figura 9.</b> Diagrama de flujo de los casos incluidos en el estudio .....	92
<b>Figura 10.</b> Efectividad a lo largo de los años de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacin y amoxicilina.....	97
<b>Figura 11.</b> Efectividad a lo largo de los años de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, levofloxacin y amoxicilina .....	105
<b>Figura 12.</b> Efectividad a lo largo de los años de la terapia con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol.....	112
<b>Figura 13.</b> Variaciones a lo largo de los años en el tipo de tetraciclina y en las posologías del bismuto y el metronidazol utilizados en la terapia cuádruple clásica con bismuto .....	120
<b>Figura 14.</b> Efectividad a lo largo de los años de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y amoxicilina .....	132

<b>Figura 15.</b> Efectividad por intención de tratar de los esquemas más relevantes según la línea de tratamiento.....	188
<b>Figura 16.</b> Algoritmo de tratamiento de rescate empírico para la infección por <i>H. pylori</i> tras una primera línea basada en claritromicina.....	194
<b>Figura 17.</b> Algoritmo de tratamiento de rescate empírico para la infección por <i>H. pylori</i> tras un primer tratamiento cuádruple con bismuto, tetraciclina y metronidazol .....	195
<b>Figura 18.</b> Ejemplo de recategorización y creación de las variables de tratamiento para la base de datos del estudio actual .....	221



# 1. RESUMEN

## **INTRODUCCIÓN:**

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afecta aproximadamente a la mitad de la población mundial y continúa siendo la principal causa de morbilidad gástrica y duodenal en el ser humano. Los tratamientos clásicos han ido perdiendo efectividad a lo largo de los años como consecuencia del desarrollo de resistencias bacterianas a la claritromicina (CLA), el metronidazol (MTZ) y el levofloxacino (LEV). En las últimas décadas se han realizado múltiples modificaciones en los tratamientos y se han sugerido nuevas pautas de segunda y tercera línea en búsqueda de terapias de rescate óptimas. Con este proyecto se pretende revisar la experiencia acumulada en los tratamientos de rescate para la infección por *H. pylori* en una consulta especializada, continuamente actualizada y considerada de referencia a nivel nacional e internacional.

## **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Evaluar el uso y la efectividad de las diferentes estrategias de tratamiento de rescate empírico para la infección por *H. pylori* a lo largo de 18 años.

## **MÉTODOS:**

Diseño: análisis de un registro de datos sistemático y prospectivo de 18 años de duración, de un solo centro.

Población a estudio: pacientes en los que había fracasado al menos un tratamiento erradicador empírico para *H. pylori*.

Intervención: se prescribieron tratamientos de rescate empíricos consecutivos de segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta línea según la mejor evidencia científica del

momento. Se utilizaron 11 esquemas de tratamiento distintos, todos compuestos por un antisecreto y 1-3 de los siguientes antimicrobianos: amoxicilina (AMO), sales de bismuto (BIS), CLA, doxiciclina (DOX), LEV, moxifloxacino (MOX), MTZ, tetraciclina (TET), ranitidina citrato de bismuto (RCB) y rifabutina (RIF). Los esquemas de tratamiento fueron: (1) terapia triple con LEV-AMO; (2) terapia cuádruple con BIS-LEV-AMO; (3) terapia triple con MOX-AMO; (4) terapia triple con LEV-CLA; (5) terapia cuádruple con RCB-TET-MTZ; (6) terapia cuádruple clásica con BIS; (7) terapia cuádruple en cápsula única *Pylera*®; (8) terapia triple con RIF-AMO; (9) terapia triple con RIF-CLA; (10) terapia cuádruple concomitante sin BIS; (11) terapia dual con IBP-AMO a dosis altas. Se definió erradicación como un resultado negativo en un test del aliento con urea-C<sup>13</sup> realizado 4-8 semanas después del tratamiento.

## RESULTADOS:

Se incluyeron 1.200 casos consecutivos de tratamientos de rescate empíricos desde noviembre de 1999 a marzo de 2018. Hubo 760 tratamientos de segunda línea, 309 de tercera, 104 de cuarta, 22 de quinta y 5 de sexta línea.

La efectividad por intención de tratar (ITT) del conjunto de los 1.200 tratamientos fue del 73%. La efectividad por ITT de los rescates de segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta líneas fue del 77%, 71%, 60%, 58% y 0% respectivamente. La efectividad acumulada tras 5 líneas de rescate empírico fue del 99,8%. La efectividad global de los tratamientos de rescate fue aumentando de forma significativa a lo largo de los 18 años del estudio ( $p < 0,001$ ).

Los tratamientos de rescate más efectivos por ITT fueron: (1) la terapia cuádruple con *Pylera*®, con una efectividad en segunda, tercera y cuarta línea del 93%, 84% y 75%

respectivamente; (2) la terapia cuádruple clásica con BIS, con una efectividad en segunda, tercera y cuarta línea del 92%, 89% y 65% respectivamente; (3) la terapia cuádruple con BIS-LEV-AMO, con una efectividad en segunda y tercera línea del 88% y 84% respectivamente; (4) la terapia triple con IBP-MOX-AMO, con una efectividad en segunda línea del 86%; (5) la terapia triple con LEV-AMO con una efectividad en segunda, tercera y cuarta línea del 80%, 65% y 61% respectivamente; (6) la terapia cuádruple con RCB-TET-MTZ, con una efectividad en segunda y tercera línea del 65% y 64% respectivamente y (7) la terapia tripe con RIF-AMO, con una efectividad en tercera y cuarta línea del 56% y 55% respectivamente.

## **CONCLUSIONES:**

La erradicación de *H. pylori* se puede lograr de forma empírica en la práctica totalidad de los casos mediante la administración consecutiva de varios tratamientos.

Después del fracaso de un primer tratamiento con CLA, la estrategia que obtiene mejores resultados es administrar un segundo tratamiento cuádruple con BIS, pudiendo optarse entre la terapia cuádruple con IBP-BIS-LEV-AMO o una terapia cuádruple con IBP-BIS-TET-MTZ (preferiblemente *Pylera*®).

Después del fracaso de dos tratamientos consecutivos, la estrategia que obtiene mejores resultados en tercera línea es administrar la terapia cuádruple con BIS (clásica o con LEV) que no se haya utilizado en segunda línea.

Tras el fracaso de un tratamiento basado en CLA, otro en LEV y otro con una terapia cuádruple IBP-BIS-TET-MTZ, probablemente la mejor alternativa de tratamiento empírico de cuarta línea sea una terapia cuádruple con IBP-RIF-AMO-BIS durante 10-14 días.

## 2. INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afecta aproximadamente a la mitad de la población mundial, con cifras de prevalencia en Europa y Estados Unidos (EEUU) del 25-50% <sup>1-3</sup>. Más de 30 años después de su descubrimiento, continúa siendo la causa principal de morbilidad gastroduodenal, al ser el origen de la mayoría de úlceras pépticas y neoplasias gástricas <sup>4</sup>. También es la única etiología de dispepsia que puede ser eliminada, hecho relevante si se tiene en cuenta que los síntomas dispépticos son el motivo de consulta en el 8% de los pacientes de Atención Primaria y hasta en el 26-70% de las visitas a Gastroenterología <sup>5</sup>. La [tabla 1](#) expone las patologías que se asocian a *H. pylori* junto con otras situaciones que también se consideran indicación de búsqueda y tratamiento de la infección.

Se deben diferenciar los conceptos “indicación de búsqueda” e “indicación de tratamiento” de la infección. Todas las enfermedades de la [tabla 1](#) son procesos generados por *H. pylori* que curan o cambian su evolución natural al eliminar la bacteria, lo que justifica su búsqueda para erradicarla. Durante años se ha planteado la duda de si está indicado tratar a individuos asintomáticos, sin ninguna de estas patologías y en los que el hallazgo de *H. pylori* ha sido casual. Al igual que ocurre con otras infecciones bacterianas crónicas como la sífilis o la tuberculosis, el desarrollo final de enfermedad a nivel individual no se puede predecir. Sin embargo, a diferencia de ellas, *H. pylori* es transmisible en todas las fases de su ciclo vital y está clasificado como un agente oncogénico tipo I desde 1994 <sup>4</sup>. El riesgo de cáncer gástrico aumenta de 2 a 20 veces en pacientes infectados, siendo el incremento mayor en individuos jóvenes <sup>6</sup>. Por otro lado, la infección multiplica por 3 el riesgo de desarrollar una úlcera gástrica y por 20 el de úlcera duodenal. Se debe tener presente que *H. pylori* causa gastritis crónica activa en todos los casos, por lo que no existe infección sin lesión histológica. También se han

realizado estudios de cribado poblacional que demuestran que la erradicación, incluso en individuos asintomáticos, reduce el número de consultas por dispepsia y puede prevenir el cáncer gástrico <sup>6</sup>. Por todo ello, actualmente se considera que la verdadera indicación de tratamiento es, simplemente, estar infectado por *H. pylori* <sup>7</sup>. En esta línea, los documentos de consenso coinciden en que se debe ofrecer tratamiento erradicador a todo paciente al que se diagnostique la infección, independientemente de sus síntomas y del motivo por el que se realizó la prueba diagnóstica <sup>8-12</sup>.

**Tabla 1. Indicaciones de búsqueda de la infección por *Helicobacter pylori* <sup>8</sup>**

Patologías asociadas a la infección	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Úlcera péptica</li> <li>• Dispepsia no investigada*</li> <li>• Gastritis crónica atrófica o metaplasia intestinal</li> <li>• Linfoma MALT gástrico de bajo grado</li> <li>• Resección quirúrgica o endoscópica de un cáncer gástrico</li> <li>• Anemia ferropénica de causa no aclarada</li> <li>• Púrpura trombocitopénica idiopática</li> <li>• Déficit de vitamina B<sub>12</sub> no explicable por otras causas</li> </ul>
Situaciones clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que van a iniciar tratamiento a largo plazo con AINE o AAS</li> <li>• Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico</li> <li>• Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones en pacientes jóvenes</li> </ul>
<p>(*) La dispepsia no investigada con datos de alarma (vómitos, hemorragia digestiva, anemia ferropénica, masa abdominal, pérdida de peso o disfagia) o de debut por encima de los 55 años debe ser estudiada de inicio mediante endoscopia digestiva alta <sup>6, 8</sup>.</p> <p>AAS: ácido acetil salicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; MALT: mucosa-associated lymphoid tissue.</p>	

Las tasas de curación de la infección varían de un estudio a otro y el gran número de terapias propuestas en la literatura refleja que, aún hoy, no se ha identificado un tratamiento ideal y aplicable a todas las situaciones clínicas. La terapia triple que combina un inhibidor de la bomba de protones (IBP), claritromicina (CLA) y amoxicilina (AMO), se ha considerado el tratamiento de elección desde los años 90. Sin embargo, múltiples estudios y meta-análisis ponen en evidencia que esta combinación de fármacos fracasa en el 20-30% de casos actualmente, consecuencia de la resistencia creciente de *H. pylori* a CLA [13](#). Se ha comprobado que este fenómeno ha estado presente en nuestro país desde los inicios de la terapia triple clásica. A modo de ejemplo, la tasa de erradicación acumulada en los estudios españoles de 1998 era del 82% y en 2008 del 81% [14](#). Estas cifras se consideran inaceptables para el tratamiento de otras enfermedades infecciosas y *H. pylori* no debería ser una excepción. De acuerdo a la reunión de consenso de Kyoto, una combinación de fármacos es efectiva si logra erradicar la infección en al menos el 90% de casos en el análisis por intención de tratar (*intention to treat; ITT*) [12](#).

La ausencia de un tratamiento idóneo se hace más evidente cuando la primera línea de elección fracasa y es necesario administrar uno o varios tratamientos de rescate. Históricamente se han utilizado esquemas con metronidazol (MTZ) o levofloxacino (LEV), cuya efectividad también se ha visto penalizada por el incremento global de las resistencias a estos antibióticos [13](#). En estas situaciones sería ideal conocer la susceptibilidad a antibióticos de *H. pylori*, por lo que clásicamente se ha recomendado (con un nivel de evidencia bajo y un grado de recomendación débil) que después del fracaso de dos tratamientos empíricos, la tercera línea se administre guiada por cultivo y antibiograma o, más recientemente, por métodos moleculares [12](#). Dadas las múltiples



limitaciones de esta estrategia, el Consenso Español sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* aboga por utilizar un tercer tratamiento empírico razonado, abordaje que parece ser equivalente en términos de efectividad acumulada y que permite evitar los costes y riesgos de la endoscopia y el cultivo. No obstante, se insiste en la necesidad de realizar estudios en paralelo que mantengan actualizados los datos de las resistencias locales [8](#), [10](#).

El desarrollo de resistencias a antibióticos se ha correlacionado con el uso creciente y a menudo poco juicioso, de estos fármacos. A nivel mundial su consumo se incrementó un 36% entre los años 2000 y 2010, principalmente a expensas de antibióticos de amplio espectro [13](#). En 2017 la Organización Mundial de la Salud incluyó a *H. pylori* en el listado de las 16 bacterias resistentes a antibióticos que suponen una amenaza mayor para la salud humana [15](#). A modo de excepción que confirma la regla y como ejemplo a seguir, los países nórdicos aplican políticas restrictivas al uso de antimicrobianos. Esto, unido a la baja prevalencia local de la infección por *H. pylori* y a la menor incidencia de dispepsia, justifica que la mayoría de los casos se estudien directamente con endoscopia, realizándose cultivo y tratamiento antibiótico dirigido desde el inicio. Todo ello les permite mantener bajas las tasas de resistencias locales y continuar utilizando terapias triples [16](#).

Tan preocupante como el incremento global de resistencias a antibióticos es la falta de aparición en el mercado de nuevos antimicrobianos que mejoren los resultados de los clásicos. Recientemente se han optimizado los tratamientos de *H. pylori* a expensas de prolongar su duración y aumentar el número de fármacos, consiguiendo aproximar las tasas de erradicación al 90%. Así, a lo largo de 2016 y 2017 se han publicado

documentos de consenso que han establecido nuevas terapias empíricas de elección <sup>8-</sup>  
<sup>12</sup>.

En este contexto de resistencias antibióticas crecientes, escasez de alternativas terapéuticas y búsqueda continua de optimización de los recursos disponibles, merece la pena analizar la trayectoria recorrida con los tratamientos de rescate. Es necesario comprender de dónde partimos para evitar repetir errores y ser capaces de abordar con perspectiva el tratamiento de la infección los próximos años. Con este proyecto se pretende revisar la experiencia acumulada durante dos décadas en los tratamientos de rescate para la infección por *H. pylori* en una consulta especializada, continuamente actualizada y considerada de referencia a nivel nacional e internacional.

A continuación se exponen las características de los antimicrobianos que se utilizan para tratar la infección, las estrategias de optimización de los tratamientos actuales y una revisión breve de los esquemas de rescate más relevantes de los últimos 20 años.

## 2.1. ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN LOS TRATAMIENTOS DE

### *HELICOBACTER PYLORI*

Si se desea administrar un tratamiento de rescate óptimo se debe conocer el mecanismo de acción de los antimicrobianos disponibles y las vías de adquisición de resistencias por parte de *H. pylori*. Un tratamiento antibiótico es efectivo cuando es capaz de alcanzar la concentración mínima bactericida (CMB) el tiempo suficiente en el lugar de la infección. En el caso de la infección por *H. pylori*, los antibióticos necesitan ser absorbidos y liberados en la mucosa gástrica. Adicionalmente, han de ser estables en el pH gástrico y se debe tener en cuenta que se asociará un antisecreto. Existen fármacos con estas características en la familia de los macrólidos, los nitroimidazoles, las quinolonas, los beta-lactámicos, las tetraciclinas y las rifamicinas.

#### 2.1.1. CLARITROMICINA

La CLA ejerce un efecto bacteriostático al impedir la síntesis proteica de *H. pylori*. Actúa uniéndose reversiblemente a la molécula de ARNr 23S en la subunidad ribosómica 50S. Su concentración mínima inhibitoria (CMI) en la mucosa gástrica es menor que la de otros antibióticos, se absorbe mejor que otros macrólidos en la capa de mucina y es estable en pH ácido. Por todo ello, es un antibiótico ideal para tratar la infección por *H. pylori* y ha sido la base de los tratamientos de primera línea durante décadas.

La bacteria adquiere resistencia a la CLA mediante mutaciones puntuales que ocurren durante la replicación y que afectan regiones que codifican nucleótidos del

ARNr 23S. Como consecuencia, el fármaco no puede unirse a la subunidad ribosómica 50S [17](#). La resistencia a la CLA es cruzada con el resto de macrólidos.

En países con tasas de seropositividad frente a *H. pylori* bajas la prevalencia de resistencia a CLA no ha variado. A modo de ejemplo, la seropositividad poblacional de Suecia se ha mantenido en torno al 20% desde 1995, con una prevalencia de cepas resistentes a CLA inferior al 5% [13](#), [18](#), [19](#). Por el contrario, en países con una prevalencia de infección elevada, la resistencia a CLA ha aumentado de forma alarmante los últimos 15 años:

- En China la resistencia ha ascendido del 15% en el año 2000 al 53% en el año 2014. Este ascenso ha sido paralelo al de la seropositividad poblacional frente a *H. pylori*, que ha pasado del 65% en el año 2000 al 83% en 2014 [13](#).
- En Japón la prevalencia de resistencia a CLA era inferior al 2% en 1996 y en 2013 se situaba en el 31%, llegando a superar el 50% en la población más joven [20](#), [21](#).
- En EEUU la resistencia a CLA era del 6,1% en 1993 y del 17,8% en 2013 [22](#), [23](#). De nuevo, en el subgrupo de población infantil se ha identificado resistencia hasta en el 50% [24](#).
- En Europa la resistencia global a la CLA se situaba en el 17,5% en el año 2009 [16](#) y en los estudios europeos de los últimos meses, Alemania y Francia superan ya el 20% [25](#), [26](#).

### **2.1.2. METRONIDAZOL**

El MTZ es un compuesto 5-nitro-imidazol sintético con un espectro de actividad que incluye protozoos, bacterias anaerobias y algunas bacterias microaerófilas como el *H.*

*pylori*. Es un profármaco que apenas se ve afectado por el pH ácido del jugo gástrico. Penetra por difusión pasiva en la pared bacteriana y es metabolizado en el citosol por nitrorreductasas (complejo piruvato-ferredoxina oxidoreductasa), enzimas que reducen el grupo nitro del MTZ a radicales aniónicos (nitroso, hidroxilamina). Éstos tienen la capacidad de unirse al ADN bacteriano y desnaturalizarlo, lo que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y lleva a la muerte celular.

El MTZ solo es eficaz en microorganismos que producen nitrorreductasas, por lo que aquellos que no las expresan, incluidas las bacterias aerobias, tienen resistencia innata al fármaco. El mecanismo de resistencia adquirida principal es la alteración de las nitrorreductasas mediante mutaciones en los genes que las codifican (*rdxA*, *frxA*, *fdxB*). También se han descrito mecanismos de disminución de la permeabilidad de la pared, expresión de bombas de eflujo, incremento de los mecanismos de reparación del ADN e incremento de los sistemas “*scavenger*” de radicales libres [17](#), [27](#). La resistencia de *H. pylori* al MTZ tiene la particularidad de que se puede superar, al menos parcialmente, utilizando dosis altas del fármaco, duraciones prolongadas y formando parte de terapias cuádruples [28](#), [29](#).

El MTZ es el antibiótico frente al que más frecuentemente es resistente *H. pylori*: en África la prevalencia de resistencia al MTZ supera el 75%, en Sudamérica el 53%, en Asia el 47% (excepto en Japón, que es del 12%) y en EEUU y Europa el 20-40% [13](#), [30](#). Los últimos años la resistencia al MTZ se ha incrementado en África, mientras que se ha mantenido estable en Asia, EEUU y Europa [30](#). Estudios recientes en nuestro medio sitúan las cifras de España entre el 27% [31](#) y el 41% [32](#). La relación inversa entre nivel socioeconómico y tasa de resistencia al MTZ se atribuye a su uso extensivo en los países

en vías de desarrollo como tratamiento de parasitosis gastrointestinales (*Giardia*, *Entamoeba*), ginecológicas (*Trichomonas*) e infecciones dentales [13](#), [17](#).

### 2.1.3. AMOXICILINA

La AMO es un antibiótico  $\beta$ -lactámico de la familia de las penicilinas, de acción bactericida y espectro moderado. Se une a las proteínas de unión de la penicilina (PBP) e inhibe la síntesis de la pared bacteriana. Difunde mejor en el jugo gástrico que otras penicilinas y su CMI disminuye con el incremento del pH.

El mecanismo de resistencia de *H. pylori* frente a la AMO no se conoce por completo. Se han descrito alteraciones mutacionales en las PBP, mutaciones puntuales en los genes *pbp1A*, *pbp2*, *hefC*, *hopC* y *hofH*, disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana y expresión de bombas excretoras de fármacos [33](#). Por el contrario, aunque el genoma de *H. pylori* contiene genes “ $\beta$ -lactamasa-like”, no se ha detectado actividad  $\beta$ -lactamasa significativa en las cepas resistentes [17](#).

La resistencia a AMO por parte de *H. pylori* es anecdótica en Europa (<2%), mientras que en Alaska se sitúa en el 6% y en Asia y Sudamérica alcanza el 38% [13](#). No obstante, a diferencia de la CLA, la resistencia a AMO no parece impactar en la efectividad de los tratamientos que la contienen [34](#).

#### 2.1.4. QUINOLONAS

Las quinolonas ejercen una acción bactericida mediante la inhibición de la topoisomerasa II (ADN-girasa) y la topoisomerasa IV, enzimas necesarias para la replicación del ADN.

El desarrollo de resistencias viene dado por mutaciones en los genes que codifican las enzimas ADN-girasa (*gyrA*, *gyrB*) y/o topoisomerasa IV (*parC*, *parE*). En el caso de *H. pylori*, su genoma solo tiene ADN-girasa y más del 80% de las mutaciones se localizan en el gen *gyrA*, en concreto en la denominada *región determinante de resistencia a quinolonas* <sup>17</sup>. Se ha confirmado la resistencia cruzada entre LEV, ciprofloxacino y moxifloxacino (MOX), mientras que la actividad del sitafloxacino no parece verse afectada por el uso previo de otras quinolonas <sup>13</sup>.

La tasa de resistencia a LEV en Europa es del 22-39%, en EEUU del 32% y en Asia oscila entre el 5-35% <sup>13, 35</sup>. Mención especial merecen algunas regiones de China como Beijing, en las que se alcanzan cifras tan alarmantes como el 50% a LEV y el 61% a MOX <sup>36</sup>. En España, tres estudios de grupos distintos sitúan la tasa de resistencia a LEV en torno al 15% <sup>16, 37, 38</sup>. Se debe destacar que la efectividad de la terapia triple con LEV administrada durante 10 días, si bien es subóptima, no varió en nuestro país de 2006 a 2011 (76% y 81% respectivamente). Esto sugiere que el aumento de la resistencia a las quinolonas por parte de *H. pylori* en nuestro medio haya sido menor que el de otros antibióticos <sup>39</sup>.

### 2.1.5. TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son una familia de antibióticos bacteriostáticos derivados de diferentes especies de *Streptomyces* spp. Su espectro abarca múltiples bacterias grampositivas y gramnegativas y actúan inhibiendo la síntesis proteica mediante la unión a la subunidad ribosómica 30S.

La TET forma parte de la primera generación de tetraciclinas, su acción es independiente del pH y es la que históricamente se ha utilizado para el tratamiento de *H. pylori*. La doxiciclina (DOX) es una tetraciclina de segunda generación, con mayor absorción sistémica, más lipofílica y que se ha utilizado como sustituto de la TET cuando había dificultad de acceso a ésta. En España el consumo de tetraciclinas ha ido descendiendo con los años y la DOX era prácticamente la única que se utilizaba hasta la aparición de la tigeciclina (tetraciclina de tercera generación, indicada para otras infecciones graves, en un contexto hospitalario) <sup>27</sup>.

El mecanismo principal de resistencia a la TET es el desarrollo de mutaciones en el ARNr 16S, lugar al que se une el fármaco <sup>17</sup>. No obstante, el desarrollo de resistencias a tetraciclina por parte de *H. pylori* es prácticamente nulo, con tasas del 0,7% en España, 0,5% en Reino Unido y 0,5% en Hong Kong <sup>13</sup>.

### 2.1.6. RIFABUTINA

La rifabutina (RIF) es una rifamicina estructuralmente relacionada con la rifampicina. Inhibe la síntesis del ARN bacteriano uniéndose a la subunidad  $\beta$  de la ARN polimerasa dependiente de ADN. Su espectro de actividad abarca micobacterias típicas y atípicas, bacterias grampositivas (incluyendo *Staphylococcus aureus*), gramnegativas



(enterobacterias, *Neisseria*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, *H. pylori*) y *Toxoplasma gondii*. Su uso más habitual es como tuberculostático. Es un fármaco estable en pH ácido y su absorción se ve ralentizada, pero no reducida, cuando se administra con alimentos. Es muy lipofílico y alcanza concentraciones elevadas en la mayoría de tejidos, incluyendo sistema nervioso central, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Tiene un metabolismo hepático intenso que puede sufrir inhibición competitiva si se administra de forma conjunta con la CLA, aumentando la concentración plasmática de RIF [40](#).

*H. pylori* puede desarrollar resistencias secundarias a RIF mediante mutaciones en cuatro regiones del gen que codifica la subunidad  $\beta$  de la ARN polimerasa (gen *rpoB*) [17](#). La exposición previa a rifampicina se ha relacionado con cepas de *H. pylori* con mayores CMI a RIF y con mutaciones en el gen *rpoB*, lo que sugiere que existe resistencia cruzada entre las rifamicinas. Por tanto, si el paciente tiene antecedente de tuberculosis o de infecciones vinculadas al VIH, se debe investigar si ha recibido rifampicina. De ser así, se ha de reevaluar el balance riesgo/beneficio de administrar RIF.

Debido a que la RIF se utiliza fundamentalmente para tratar infecciones por micobacterias, no es esperable que en regiones con baja prevalencia de tuberculosis o infección avanzada por VIH la población esté infectada por cepas de *H. pylori* resistentes. En una revisión sistemática sobre el uso de RIF en *H. pylori* se objetivó una tasa media de resistencia de tan sólo el 0,6% en pacientes naïve a tratamientos erradicadores y del 1,3% en pacientes previamente tratados [40](#). El número de estudios sobre la prevalencia de resistencia a la RIF es limitado: en Europa se sitúa en el 1%, mientras que en países asiáticos la tasa de resistencia oscila entre el 29% de Irán y el 7% de China [30](#).

### 2.1.7. SALES DE BISMUTO

Las sales de BIS fueron utilizadas durante todo el siglo XIX como tratamiento adyuvante en la dispepsia y la úlcera péptica, hasta ser superados por los antiácidos, los antagonistas de los receptores de histamina H<sub>2</sub> y los IBP. Sus propiedades antimicrobianas se aplicaron a infecciones como la sífilis y se extrapolaron a la gastroenterología para tratar la diarrea del viajero y la infección por *H. pylori*. En los últimos 30 años se ha utilizado el BIS en forma de subnitrato, subsalicilato y subcitrato. El subcitrato de BIS coloidal terminó imponiéndose por sus beneficios adicionales en la cicatrización de la úlcera péptica. Finalmente, se modificó su presentación a comprimidos para evitar el intenso olor a amonio de la forma coloidal <sup>41</sup>.

El mecanismo de acción de las sales de BIS frente a *H. pylori* es más antiséptico que antibiótico. Son compuestos inorgánicos, poco solubles y con una absorción sistémica menor del 1%, por lo que su acción bacteriostática es local. Reducen la viscosidad de la mucina, se unen a toxinas producidas por la bacteria y dificultan su adhesión al epitelio gástrico. Globalmente, disminuyen la densidad de la infección y ejercen un efecto sinérgico con los antibióticos <sup>29</sup>. En medios ácidos se forma oxiclورو de BIS, al que se atribuyen propiedades antibacterianas, por lo que teóricamente las sales de BIS serían más activas en pH bajos. No obstante, se ha demostrado en práctica clínica que la alcalinización gástrica con antisecretores mejora los resultados de las terapias que contienen BIS <sup>29</sup>.

En los años 70 hubo una epidemia de neurotoxicidad en Francia vinculada al uso de sales de BIS durante periodos prolongados, lo que llevó a su retirada del mercado en varios países. Sin embargo, el fármaco ha demostrado ser seguro cuando se administra

en tratamientos cortos, como es el caso de la infección por *H. pylori* [41](#), [42](#). No se han descrito resistencias a las sales de BIS.

## 2.2. ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS EMPÍRICOS

La evidencia científica de los últimos años ha permitido establecer algunas “reglas de oro” que se deben aplicar a la hora de pautar un tratamiento de rescate. Estas premisas son la base de las recomendaciones de los nuevos documentos de consenso español [10](#), de Maastricht (Grupo Europeo para el estudio de *H. pylori*), [12](#) de Toronto [11](#) y del *American College of Gastroenterology* [9](#).

### 2.2.1. GENERAR UNA SUPRESIÓN ÁCIDA INTENSA

*H. pylori* reside dentro del moco de la cámara gástrica. La gran mayoría de microorganismos se encuentran en un estado no replicativo y fenotípicamente resistente que reduce la capacidad de actuación de los antibióticos, especialmente de la AMO y la CLA [43](#). Este estado es mucho más habitual cuando el pH gástrico se encuentra entre 3 y 6. Se ha propuesto que la alcalinización del ambiente gástrico por encima de 6-7 induce el paso de la bacteria a un estado replicativo, situación en la que es más susceptible a la acción de los antimicrobianos. Adicionalmente, aumenta la concentración luminal de los antibióticos al disminuir su degradación por el ácido. Por tanto, cuanto más potente sea la supresión ácida, mayor será la posibilidad de éxito del tratamiento. Un meta-análisis del año 2008 en el que se incluyeron 1.703 pacientes demostró que utilizar dosis altas de IBP en las terapias triples incrementa la efectividad un 6-12% respecto a las mismas pautas con dosis simples [44](#). Existe menos evidencia con las terapias cuádruples, pero es esperable que este principio se aplique en mayor o menor medida a todos los esquemas de tratamiento. Por otro lado, estos fármacos son

metabolizados en el hígado vía citocromo CYP450, principalmente por la isoforma CYP2C19. Los polimorfismos genotípicos de CYP2C19 generan diferencias interindividuales en la capacidad de metabolizar los IBP, existiendo tres fenotipos de paciente: metabolizadores rápidos, intermedios y lentos. Se ha comprobado que, a dosis equivalentes de IBP, las tasas de erradicación son inferiores en los metabolizadores rápidos, probablemente como consecuencia de la degradación más rápida del fármaco [45](#). Dado que la prevalencia de metabolizadores rápidos es muy elevada en Europa y América (56-81%) [46](#), se considera que todos los pacientes de esas regiones deberían recibir dosis elevadas de IBP con la intención de obtener tasas de erradicación homogéneas [10-12](#).

Respecto al tipo específico de IBP, esomeprazol y rabeprazol logran tasas de curación superiores a los IBP de primera generación en la terapia triple clásica. Este efecto es mayor cuando se compara esomeprazol en dosis altas (40 mg) con los IBP de primera generación en dosis simples [47](#). Adicionalmente, los polimorfismos de CYP2C19 tienen un impacto menor en la efectividad del esomeprazol y rabeprazol: se ha comprobado que el éxito erradicador en metabolizadores rápidos que reciben estos fármacos es superior al de pacientes equivalentes tratados con IBP de primera generación [45, 47](#). No obstante, desde una perspectiva de coste-efectividad (considerando los precios de esomeprazol y rabeprazol) el beneficio clínico de su uso sistemático en todos los tratamientos erradicadores no está establecido.

Finalmente, la importancia de una supresión ácida intensa en el tratamiento de la infección por *H. pylori* se ha hecho más patente con el desarrollo reciente de vonoprazán, un inhibidor competitivo de los canales de potasio que induce una supresión ácida inmediata, sostenida y más potente que la generada por los IBP [48](#). Se

ha comprobado que la sustitución del IBP por vonoprazán en la terapia triple clásica aumenta la tasa de erradicación más del 20% y, específicamente en cepas resistentes a CLA, la efectividad se incrementa hasta un 30-40% [49-51](#). Por tanto, una supresión ácida potente puede ayudar a vencer la resistencia antimicrobiana de *H. pylori*. Si bien son necesarios más estudios con el fármaco y conocer sus efectos en otros procesos, vonoprazán es un antisecretor prometedor que, empleado con antibióticos y tiempos adecuados, quizá permita alcanzar tasas de erradicación cercanas al 100% y reducir el número de antimicrobianos de los esquemas actuales. De momento, vonoprazán sólo se encuentra disponible en Japón y Corea.

## **2.2.2. UTILIZAR TERAPIAS CUÁDRUPLES**

La adición de un cuarto fármaco a los tratamientos triples ha conseguido aumentar la efectividad de los tratamientos empíricos de primera y segunda línea por encima del 90%. Existen tres grandes estrategias para generar terapias cuádruples:

- **Añadir MTZ a la terapia triple clásica.** Los esquemas cuádruples que combinan un IBP, CLA, AMO y MTZ han sido ampliamente estudiados como tratamiento de primera línea. Existen tres formas de administrar estos fármacos:
  - 1) La terapia concomitante utiliza todos los fármacos durante 10-14 días.
  - 2) La terapia híbrida consiste en administrar IBP y AMO los 10-14 días, añadiendo CLA y MTZ los últimos 5-7 días.
  - 3) La terapia secuencial administra el IBP todos los días, AMO sólo durante la primera mitad del tratamiento y CLA con MTZ la segunda mitad.

Se ha estimado que los tratamientos secuencial, híbrido y concomitante erradican la infección en más del 90% de casos cuando la tasa de resistencia doble a CLA y MTZ es inferior al 5%, 9% y 15% respectivamente. Por tanto, el tratamiento concomitante es la variante más efectiva en situaciones de alta resistencia [10](#). El Consenso de Toronto realizó un meta-análisis en el que se comprobó que la administración concomitante de los fármacos logra tasas de curación superiores a las de la terapia secuencial [11](#). Los estudios realizados en España sobre la terapia cuádruple concomitante constatan una efectividad media del 90% [10](#). Adicionalmente, en comparación con las terapias híbrida y secuencial, tiene una posología más sencilla de entender por el paciente [52](#). Por todo ello, la terapia cuádruple concomitante sin bismuto (BIS) se considera una de las alternativas de elección en primera línea [8-12](#). El inconveniente principal de esta combinación es el elevado número de fármacos que se administran simultáneamente, lo que implica posibles efectos adversos y la potencial aparición ambiental de resistencias. En cuanto a la terapia híbrida, tiene el beneficio teórico de mejorar la tolerancia y el cumplimiento al reducir la carga de antibióticos durante la primera mitad del tratamiento. En dos estudios españoles ha demostrado una efectividad del 90% administrada durante 10 y 14 días [53](#), [54](#). No obstante, su efectividad en otros estudios europeos ha sido menor [55](#), [56](#) y en comparación con los resultados tan homogéneos de la terapia concomitante se considera que no hay suficiente evidencia para recomendarla. Por último, la terapia secuencial no es superior a la terapia triple clásica administrada durante 14 días [57-59](#), por lo que su uso se desaconseja en nuestro medio [10](#).

- **Terapia cuádruple clásica con bismuto.** La combinación de un IBP, subcitrate de BIS, TET y MTZ ha demostrado ser superior a la terapia triple clásica en varios meta-

análisis [60-62](#), logrando resultados aceptables incluso en presencia de resistencia *in vitro* al MTZ [62](#). Si bien a lo largo de los años la complejidad del esquema y la dificultad de acceso a algunos de los fármacos han limitado su uso, la reciente comercialización de una cápsula única que contiene BIS, TET y MTZ (*Pylera*®) ha vuelto a “poner de moda” este tratamiento. Variantes de la terapia cuádruple clásica con BIS, incluida *Pylera*®, han demostrado tasas de curación cercanas al 90%, tanto en primera como en segunda línea. No en vano, los últimos documentos de consenso consideran a esta combinación de fármacos una alternativa de elección, tanto en primera línea como en sucesivas líneas [8-12](#).

- **Añadir subcittrato de bismuto a las terapias triples.** La combinación de BIS con otros antibióticos parece tener un efecto sinérgico que incrementa la efectividad de los tratamientos, incluso en presencia de resistencias a CLA, MTZ y/o LEV [29](#), [63](#), [64](#). En el caso de la terapia triple clásica, añadir BIS permite superar el 90% de éxito erradicador en primera línea [65](#). En segunda línea, la terapia cuádruple con IBP, LEV, AMO y BIS es uno de los pocos tratamientos que alcanza tasas de curación superiores al 90% en poblaciones donde la terapia triple con IBP, LEV y AMO no logra superar el 80% [64](#), [66](#).

### 2.2.3. UTILIZAR TRATAMIENTOS PROLONGADOS

Históricamente, la duración de los tratamientos de *H. pylori* ha sido de 7-10 días. La pérdida de efectividad producida por el aumento de las resistencias bacterianas junto con la ausencia de fármacos alternativos, han hecho que los resultados se intenten mejorar incrementando la duración de los tratamientos a 14 días. Desde la publicación



del primer meta-análisis que evaluó las duraciones de las terapias triples en primera línea <sup>67</sup> se ha comprobado que prolongar el tratamiento de 7 a 14 días añade un 5-10% de efectividad a la terapia clásica <sup>68</sup>. En las terapias cuádruples sin BIS (concomitante, secuencial, híbrida) y con BIS (cuádruple clásica y nuevas terapias cuádruples con BIS) no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados, pero sí hay evidencia de que extender el tratamiento a dos semanas también obtiene mejores tasas de erradicación <sup>69</sup>.

#### **2.2.4. NO SE DEBEN REPETIR ANTIBIÓTICOS QUE YA HAN FRACASADO**

El fracaso de un tratamiento correctamente administrado habitualmente traduce que *H. pylori* ha desarrollado resistencia a alguno de los antibióticos. En los casos de CLA, LEV y MTZ, la tasa de resistencia tras un tratamiento fallido es muy elevada y se debe asumir que el paciente está infectado por cepas resistentes. Si se administra un nuevo tratamiento basado en CLA o a LEV la probabilidad de éxito es muy baja, por lo que está bien establecido que estos dos fármacos no deben repetirse <sup>11</sup>. Respecto al MTZ, hay evidencia de que se puede superar la resistencia *in vitro* si se emplea a dosis altas y en tiempos prolongados <sup>70</sup>. No obstante, en un estudio multicéntrico reciente en el que se utilizó una terapia triple con esomeprazol, AMO y MET durante 14 días, el éxito erradicador en pacientes con cepas resistentes a MTZ fue únicamente del 37% <sup>71</sup>. Por tanto, si se repite MTZ se recomienda hacerlo formando parte de una terapia cuádruple <sup>8, 10, 72</sup>.

El desarrollo de resistencia a AMO, TET y sales de BIS es excepcional y no se conocen procesos de adquisición por exposición en *H. pylori*, por lo que estos fármacos se pueden

repetir en el mismo paciente sin comprometer la efectividad del nuevo tratamiento [10-12, 29, 35](#).

#### **2.2.5. CONOCER LAS EXPOSICIONES PREVIAS A ANTIBIÓTICOS Y LAS RESISTENCIAS LOCALES**

Antes de pautar un tratamiento para *H. pylori* es necesario conocer si el paciente ya ha recibido otros intentos erradicadores previos y sus componentes. También se debe realizar una anamnesis dirigida sobre la exposición a macrólidos, nitroimidazoles y quinolonas por otros motivos (infecciones respiratorias altas y bajas, parasitosis gastrointestinales o vaginales, infecciones del tracto urinario). Sin embargo, es habitual que en la práctica clínica no se disponga de esta información y que los pacientes no sepan concretar los antibióticos que han recibido. Adicionalmente, se ha de tener presente la exposición ambiental de la población a antibióticos a través de los alimentos y las aguas.

Ya se ha mencionado la importancia de realizar estudios de susceptibilidad antibiótica para conocer las resistencias regionales. En caso de no disponer de ellos, se debe realizar una estimación de resistencias conociendo la efectividad local de los tratamientos. La terapia triple clásica se desaconseja en todos los consensos, por lo que el concepto aislado de resistencia a CLA mayor o menor del 15% para tomar decisiones terapéuticas ha quedado obsoleto: actualmente en nuestro medio se debe emplear terapias cuádruples en todos los casos. Sí es relevante el concepto de resistencia doble (o dual) a CLA y MTZ: la resistencia a la CLA reduce la efectividad de las terapias triple clásica y cuádruple secuencial. La resistencia al MTZ reduce la efectividad de la terapia secuencial. La resistencia dual reduce la efectividad de todas las terapias cuádruples sin

BIS, incluida la concomitante. Por tanto, en una situación de alta probabilidad de resistencia doble (>15%), se recomienda tratar de inicio con terapias cuádruples con BIS [10](#), [12](#). En la [tabla 2](#) se expone un esquema para calcular la resistencia combinada a CLA y MTZ [73](#).

<b>Tabla 2. Cálculo de la resistencia combinada a la claritromicina y al metronidazol a partir de los valores aislados de resistencia a cada uno de ellos <a href="#">73</a>.</b>					
		Resistencia a metronidazol (%)			
		30	40	50	60
Resistencia a claritromicina (%)	15	5	6	7,5	9
	20	6,6	8	10	12
	25	8,3	10	12,5	15
	30	10	12	15	18
	35	11,6	14	17,5	21
	40	13,3	16	20	24

## 2.3. TERAPIAS DE RESCATE MÁS UTILIZADAS

### 2.3.1. TERAPIAS CON BISMUTO, TETRACICLINA Y METRONIDAZOL

#### 2.3.1.1. *Terapia cuádruple clásica con bismuto*

La primera terapia que se utilizó para el tratamiento de la infección por *H. pylori* fue la combinación de BIS, TET y MTZ [74](#), [75](#), convirtiéndose en 1995 en un tratamiento cuádruple con la adición del omeprazol [76](#). El descubrimiento de la terapia triple clásica, de posología más sencilla y mejor tolerada, relegó a la terapia cuádruple clásica con BIS a ser una alternativa de rescate. Conceptualmente, la terapia cuádruple clásica con BIS se trata de un esquema ideal, ya que las resistencias de *H. pylori* a BIS y TET son prácticamente inexistentes y la resistencia a MTZ puede vencerse utilizando dosis altas del fármaco y tiempos de tratamiento prolongados [63](#), [77](#), [78](#). En este sentido, algunas variantes de la terapia cuádruple clásica con BIS administradas durante 14 días logran tasas de erradicación superiores al 90% en cepas resistentes a MTZ [78-80](#). Sin embargo, la gran heterogeneidad de posologías de BIS, TET y MTZ de los estudios genera versiones del esquema con resultados dispares, lo que dificulta obtener conclusiones consistentes. Un meta-análisis reciente que comparó la terapia cuádruple clásica con BIS y la terapia triple con LEV como tratamientos de rescate identificó una tendencia a la superioridad del tratamiento triple con LEV (79% vs 70%; OR 1,43; IC 95% 0,88-2,31), recalcando la gran diversidad de posologías de la terapia cuádruple clásica con BIS [81](#). El inconveniente principal de este tratamiento es el elevado número de comprimidos y los distintos tiempos entre tomas para cada fármaco. Sumado a los efectos adversos frecuentes, no

solo compromete el cumplimiento del paciente, también disuaden al clínico de utilizar esta terapia. Como dificultad añadida, el acceso limitado a la TET ha hecho que en la práctica clínica se sustituya por DOX, siendo la equivalencia de ambas tetraciclinas controvertida [28](#), [29](#), [41](#). Respecto a las sales de BIS, si bien en nuestro país continúan comercializándose, en otras zonas de Europa fueron retiradas del mercado.

#### **2.3.1.2. *Terapia cuádruple con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina y metronidazol.***

La ranitidina citrato de bismuto (RBC) fue un fármaco empleado en el tratamiento de la infección por *H. pylori* hasta el año 2008, que integraba en un único comprimido la ranitidina y las sales de BIS. La molécula se fragmentaba en el medio ácido del estómago y cada uno de sus componentes desempeñaba su papel por separado: la ranitidina actuaba como antisecretores y el citrato de BIS como protector de la mucosa gástrica y agente anti-*H. pylori*. RCB se utilizó como sustituto del IBP y del subcitrato de BIS en la terapia cuádruple clásica en un intento de reducir el número de comprimidos y simplificar la posología: RCB se administraba cada 12 h, junto con las tomas de TET y MTZ de la mañana y de la noche (a diferencia del subcitrato de BIS, fármaco que se prescribía cada 6 h y habitualmente 30 min antes de las comidas). Esta combinación de fármacos administrada como rescate a la terapia triple clásica obtenía unas tasas de erradicación heterogéneas, del 70-96% por ITT en pautas de 7-14 días [82-89](#). La mayor potencia antisecretora de los IBP, las tasas de erradicación subóptimas y la retirada del mercado de la RCB hicieron que este esquema dejara de utilizarse. No obstante, no

puede obviarse su papel en el tratamiento de la infección a finales de los años 90 [90](#) e inicio de los 00 [91](#).

### **2.3.1.3. Terapia cuádruple con Pylera®**

Con el objetivo de reducir el número de comprimidos y unificar las tomas de los fármacos del esquema cuádruple clásico con BIS, se creó una fórmula galénica que incluye BIS subcitrato 140 mg, TET 125 mg y MTZ 125 mg en una misma cápsula. En el año 2003 se presentaron los primeros resultados de este esquema, con una efectividad en primera línea del 87-94% y en cepas resistentes a MTZ del 80-90% [70,92](#). Sin embargo, en aquel momento no logró superar a la terapia triple estándar. No fue hasta la publicación de un estudio multicéntrico en 2011 cuando se demostró una ventaja significativa frente a la terapia triple clásica y se confirmó su efectividad frente a cepas resistentes a MTZ [93](#). La cápsula única se comercializó en Europa en 2016 bajo el nombre de *Pylera*®, obteniendo buenos resultados en práctica clínica real, tanto en primera línea como en pautas de rescate:

- Los datos preliminares del Registro Europeo de *H. pylori* sobre la terapia cuádruple con *Pylera*® informaron de una efectividad por ITT del 93% en primera línea [94](#).
- Recientemente se han comunicado los resultados del primer meta-análisis sobre el uso de *Pylera*®, el cual incluye 20 estudios con un total de 2.685 pacientes. La efectividad por ITT en primera línea fue del 92% (IC95% = 89-95), en segunda línea del 91% (IC95% = 87-95) y en tercera línea del 80% (IC95% = 77-83). Se debe destacar que no se encontraron diferencias significativas de efectividad por tipo y/o dosis de IBP [95](#).

Las ventajas de *Pylera*® frente a sus competidores de primera y sucesivas líneas son:

**a)** el tratamiento utiliza solo dos tipos de comprimidos: el IBP y la cápsula única; **b)** la duración es 4 días menor que el resto de esquemas; **c)** la efectividad del tratamiento parece ser independiente de tipo de IBP <sup>94</sup>. Como inconvenientes destacan: **a)** la frecuencia de tomas, ya que *Pylera*® ha de administrarse cada 6 h, lo que puede dificultar el cumplimiento. Si bien es posible que redistribuir los comprimidos en 3 tomas al día sea igual de efectivo, la experiencia con esta pauta aún es muy limitada <sup>96</sup>; **b)** el coste, mayor que el de la terapia cuádruple concomitante sin BIS administrada durante 14 días (65€ el tratamiento de 10 días con *Pylera*® y omeprazol 20 mg vs 38€ o 59€ de la terapia cuádruple concomitante durante 14 días con omeprazol 40 mg o esomeprazol 40 mg, respectivamente). Como terapia de rescate, sin embargo, su precio es similar al de la terapia cuádruple con esomeprazol, LEV, AMO y BIS durante 14 días (67€). Por último, como incógnitas que acompañan a *Pylera*®, se debe tener en cuenta que la dosis de TET es algo menor que la administrada en la terapia cuádruple clásica con BIS “convencional” (1.500 mg/24h vs 2.000 mg/24h) y que *Pylera*® se comercializa únicamente en envases con medicación para 10 días. No es posible “optimizar” el tratamiento aumentando su duración a 14 días, hecho que ha demostrado incrementar la efectividad frente a cepas resistentes a MTZ en otros esquemas de tratamiento.

Actualmente, la terapia cuádruple con *Pylera*® se puede considerar una alternativa en primera línea a la terapia cuádruple concomitante sin BIS. En pacientes alérgicos a penicilina representa la primera línea de elección. Como tratamiento de rescate en segunda línea tiene una efectividad y un coste equiparables a la terapia cuádruple con esomeprazol, BIS, LEV y AMO. Finalmente, tras dos fracasos consecutivos con terapias

basadas en CLA y LEV, el tratamiento cuádruple con *Pylera*® es la mejor opción de rescate en tercera línea.

## **2.3.2. TERAPIAS CON QUINOLONAS**

### **2.3.2.1. Terapias triples con levofloxacino o moxifloxacino**

La terapia triple con un IBP, LEV y AMO ha sido el tratamiento de segunda línea de elección durante años gracias a su posología sencilla, la facilidad de acceso a los fármacos que la componen y a una efectividad igual o superior a la de la terapia cuádruple clásica con BIS [81](#). Hay evidencia sólida de que este tratamiento administrado durante 10 días logra mejores resultados que en pautas de 7 días [97-99](#). Prolongar el tratamiento hasta 14 días puede eliminar la infección en  $\geq 90\%$  de pacientes naïve, siempre que tasa de resistencia local a LEV sea inferior al 12% [100](#). La prevalencia de resistencia a quinolonas en España es del 15% y esta terapia se utiliza siempre como rescate, hechos que probablemente expliquen que su efectividad no supere el 80% de en nuestro medio [101](#). La sustitución del LEV por MOX, con esomeprazol a dosis altas y en pautas de 14 días, consigue un incremento muy discreto de la efectividad al 82% [102](#). Por tanto, al existir alternativas de tratamiento más efectivas, actualmente se desaconsejan las terapias triples basadas en quinolonas como estrategia de rescate.

### **2.3.2.2. Terapia cuádruple con bismuto, levofloxacino y amoxicilina**

La optimización de la terapia triple con LEV mediante la adición de subcitrato de BIS, la extensión del tratamiento a 14 días y el uso de dosis altas de esomeprazol, consigue



eliminar la infección en más del 90% de casos. En comparación con la terapia triple con LEV y AMO durante 10 días, la combinación cuádruple aporta una ganancia terapéutica del 10-15%, sin incrementar los efectos adversos [64](#). Además, sus resultados son independientes del régimen de primera línea que haya fracasado previamente (terapia triple clásica, cuádruple secuencial o cuádruple concomitante). Se ha estimado que este esquema mantiene una efectividad  $\geq 90\%$  mientras la tasa de resistencia local al LEV sea inferior al 25% [100](#). Por todo ello, las conferencias de consenso consideran a la terapia cuádruple con esomeprazol, BIS, LEV y AMO una de las alternativas de elección en segunda línea, al mismo nivel que la terapia cuádruple con BIS [8-12](#).

### **2.3.3. TERAPIAS CON RIFABUTINA**

Debido a sus potenciales efectos adversos, a la posible inducción de resistencias por parte de las micobacterias y a su precio elevado, el uso de la RIF en *H. pylori* se reserva para situaciones en las que ya han fracasado al menos tres tratamientos correctamente administrados. En una revisión sistemática de la literatura en la que se evaluó el papel de la RIF en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, las tasas de curación para cuarta y quinta líneas fueron del 70% (IC95% = 60-79; n = 95), con una incidencia media de efectos adversos del 22% (IC95% = 19-25; n = 1.008). La mielotoxicidad en forma de leucopenia fue el efecto adverso más relevante, siendo en todos los casos leve, transitoria y no asociando infecciones oportunistas [40](#). La experiencia española más extensa proviene de un estudio multicéntrico en el que se trató en cuarta línea a 100 pacientes con omeprazol, AMO y RIF durante 10 días [103](#). La efectividad por ITT fue del

50% (IC95% = 40-60), con 4 casos de mielotoxicidad leve. Existe evidencia que sugiere que la “optimización” de este esquema puede mejorar estos resultados:

- Las mejor tasa de erradicación de la revisión sistemática la obtuvo un grupo australiano que utilizó una terapia triple con dosis altas de IBP (pantoprazol 80 mg/8h), dosis altas de AMO (1-1,5g/8h) y RIF durante 12 días (efectividad por ITT del 90%, IC95% = 86-96) [104](#).
- En un ensayo clínico reciente con un número de casos pequeño se identificó una tendencia a una ganancia terapéutica con los tratamientos de 14 días (91%, 16/17) respecto a los de 10 días (81%, 10/12) [105](#).
- En otro estudio en el que se añadió BIS a la terapia triple de 10 días con omeprazol, RIF y AMO, se obtuvo una ganancia terapéutica del 30% (67%, IC95% = 48-86 vs 97%, IC95% = 90-100) [106](#).

#### **2.3.4. TERAPIA DUAL**

Se entiende por terapia dual al uso de dosis elevadas de IBP y AMO administradas cada 6-8h. Este esquema de tratamiento se basa en cuatro premisas:

- 1) La anecdótica resistencia a la AMO por parte de *H. pylori*.
- 2) *H. pylori* sobrevive en medios ácidos, pero se multiplica a un pH de 6-8. Dado que los betalactámicos inhiben la síntesis de la pared bacteriana, es necesario que la bacteria se encuentre en estado replicativo para que la AMO actúe. Por tanto, una antisecreción potente y prolongada es clave.

- 3) La acción y la estabilidad de los betalactámicos es pH dependiente, ejerciendo su máxima actividad en medios casi neutros. Si se mantiene un pH gástrico  $\geq 6$ , la probabilidad de éxito del tratamiento será mayor.
- 4) Los betalactámicos ejercen una acción bactericida lenta, que depende del tiempo en el que la concentración del antibiótico se encuentra por encima de la CMI y no de la concentración máxima alcanzada. Esto, junto con su corta semivida de eliminación, hace que los fármacos deban administrarse cada 6-8h si se desea un tratamiento óptimo (de hecho, en situaciones de infecciones graves por microorganismos con altas CMI, requieren ser administrados en infusión continua).

En las décadas de los 80 y los 90 se utilizaron terapias duales con IBP de primera generación cada 8-12h y dosis relativamente bajas de AMO, obteniendo tasas de erradicación bajas (30-83%) [29](#), [107](#), [108](#). Los resultados mejoraron moderadamente con la “optimización” progresiva de la terapia a lo largo de los años. En Asia, donde son frecuentes la gastritis atrófica y los fenotipos metabolizadores lentos de CYP2C19, es posible mantener un pH elevado administrando IBP cada 8-6h. Así, la terapia dual optimizada puede alcanzar tasas de erradicación por ITT del 95% (IC95% = 91-98) en pacientes naïve y del 89% (IC95% = 80-97) en tratamientos de rescate [109](#). Sin embargo, los resultados de los estudios asiáticos no son extrapolables a Occidente, donde la prevalencia de metabolizadores rápidos y ultrarrápidos es mucho mayor. En Europa, Miehleke *et al* [80](#) administraron omeprazol 40 mg y AMO 750 mg cada 6h durante 14 días a 41 pacientes con fracasos erradicadores previos, todos infectados por cepas resistentes a CLA y MTZ. Obtuvieron un éxito por ITT únicamente del 76% (IC95% = 60-88), a pesar de que se confirmó que las cepas eran sensibles a AMO. En EEUU las terapias

de esomeprazol 40 mg y AMO 500 mg cuatro veces al día durante 14 días obtienen tasas de erradicación inaceptablemente bajas [107](#).

## 3. OBJETIVOS

### 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar el uso y la efectividad de las diferentes estrategias de tratamiento de rescate empírico para la infección por *H. pylori* a lo largo de 18 años en una consulta especializada.

### 3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la efectividad de cada uno de los esquemas de tratamiento de rescate según la línea en la que se administre.
- Evaluar la seguridad de cada uno de los esquemas de tratamiento de rescate.
- Evaluar los cambios de efectividad a lo largo del tiempo de las distintas estrategias de rescate empírico para la infección por *H. pylori*.
- Identificar factores predictores de éxito erradicador de los tratamientos de rescate empíricos para la infección por *H. pylori*.

## 4. MÉTODOS

## 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Análisis de un registro de datos sistemático y prospectivo, de 18 años de duración. El registro recoge la actividad asistencial de una consulta especializada en el tratamiento de la infección por *H. pylori* de un centro de referencia (Hospital Universitario de La Princesa), con un área asistencial de más de 350.000 habitantes.

## 4.2. ENFERMEDAD A ESTUDIO

Infección por *H. pylori* que persiste después de uno o más intentos de erradicación con tratamientos empíricos (no basados en sensibilidad antibiótica).

## 4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO

Un total de 1.200 pacientes consecutivos en los que había fracasado al menos un tratamiento erradicador empírico para *H. pylori*.

Los tratamientos de rescate fueron de segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta línea. Todos los tratamientos a evaluar fueron pautados por alguno de los médicos del equipo investigador (*Javier P Gisbert, Diego Burgos Santamaría*), en la consulta especializada del Hospital Universitario de La Princesa. Los tratamientos previos habían sido pautados,



o bien en nuestro hospital, o bien en otros centros que remitieron al paciente tras uno o varios fracasos erradicadores.

Si el tratamiento de rescate a evaluar fracasaba se pautaba una nueva combinación de fármacos según las recomendaciones de los documentos de consenso y las actualizaciones de la evidencia científica disponibles en el momento. Ese nuevo tratamiento empírico era incluido en el registro sistemático como un nuevo caso independiente. Por tanto, las líneas sucesivas de tratamiento administradas a un mismo paciente, se recogen en la base de datos como casos distintos.

Todos los tratamientos de rescate se prescribieron de forma empírica, sin conocer la sensibilidad a los antibióticos de *H. pylori*.

## 4.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 4.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con edad igual o superior a 18 años.
- Persistencia de la infección por *H. pylori* después de uno o varios tratamientos empíricos, documentada mediante un resultado positivo en algún método diagnóstico validado (prueba del aliento con urea marcada con C<sup>13</sup>, detección del antígeno de *H. pylori* en heces, histología, prueba rápida de la ureasa) y realizado 4-8 semanas después de haber finalizado el último tratamiento.

### 4.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad inferior a 18 años.
- Negativa del paciente a recibir un nuevo tratamiento.
- Comorbilidades graves que desaconsejaran el tratamiento de la infección por *H. pylori*: deterioro cognitivo avanzado, enfermedades cardiopulmonares graves avanzadas, hepatopatía crónica avanzada, enfermedad renal crónica avanzada o neoplasias activas (a excepción del linfoma MALT gástrico).
- Antecedente de cirugía gástrica, incluyendo pacientes con cáncer gástrico tratado quirúrgicamente.

## 4.5. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN: TRATAMIENTOS DE RESCATE

Las terapias de rescate fueron variando en composición y duración a lo largo de los 18 años del estudio, según la práctica clínica del momento. Todos los tratamientos estuvieron compuestos por un antisecretores (IBP o ranitidina) y uno, dos o tres antimicrobianos (antibióticos y/o sales de BIS). En las [tablas 3 y 4](#) se exponen los esquemas de tratamiento utilizados con la posología de los fármacos.

### 4.5.1. ANTISECRETORES

Los fármacos antisecretores se consideraron como coadyuvantes de los antimicrobianos en los tratamientos erradicadores. Durante los 18 años del estudio se emplearon únicamente 3 antisecretores:

- Omeprazol, IBP de primera generación, a dosis estándar (20 mg cada 12 h) o a dosis altas (40 mg cada 12 h).
- Esomeprazol, IBP de segunda generación, a dosis altas (40 mg cada 12 h).
- Ranitidina, antagonista de los receptores de histamina H<sub>2</sub>, formando parte de la molécula ranitidina citrato de bismuto (RCB).

### 4.5.2. ASPECTOS RELEVANTES DE ALGUNOS ANTIMICROBIANOS

- Tetraciclinas: la terapia cuádruple clásica con BIS incluye una tetraciclina en su composición, clásicamente tetraciclina clorhidrato (TET). Debido a la dificultad de acceso a este fármaco en España, en nuestra consulta comenzó a utilizarse DOX como sustituto de la TET en el año 2012, variando a partir de entonces la

prescripción de una u otra tetraciclina en función de la disponibilidad en el mercado de la TET. A pesar de considerarse el mismo esquema de tratamiento (“terapia cuádruple clásica con BIS”) y ser dos antibióticos de la misma familia, se recogieron los casos en grupos independientes. En los esquemas “RCB + TET + MTZ” y “cuádruple con *Pylera*®” siempre se utilizó TET.

- Quinolonas: se utilizaron únicamente levofloxacino (dosis de 500 mg cada 12 h hasta octubre 2012, dosis de 500 mg cada 24 h posteriormente) y moxifloxacino (dosis de 400 mg cada 24 h).
- *Pylera*®: cada cápsula contiene 140 mg de BIS subcitrate, 125 mg de TET y 125 mg de MTZ. En todos los casos se pautaron 3 cápsulas de *Pylera*® cada 6h, lo que equivale a 420 mg de BIS subcitrate, 375 mg de TET y 375 mg de MTZ en cada toma. Las tomas se realizaron con alimento. En todos los casos la duración del tratamiento fue de 10 días.

#### **4.5.3. DURACIONES DE LOS TRATAMIENTOS**

Se pautaron esquemas de tratamiento con duraciones de 7, 10 o 14 días.

<b>Tabla 3. Posologías de las terapias triples y de la terapia dual</b>			
<b>Nombre</b>	<b>Posología de los antimicrobianos</b>	<b>Duración (días)</b>	<b>Posología del IBP</b>
Terapia dual	Amoxicilina 1.000 mg/8h	14	Esomeprazol 40 mg/8h
Triple con levofloxacinó y amoxicilina	Levofloxacinó 500 mg/12h o 500 mg/24h* Amoxicilina 1.000 mg/12h	7, 10, 14	Omeprazol 20 mg/12h
Triple con levofloxacinó y claritromicina	Levofloxacinó 500 mg/12h Claritromicina 500 mg/12h	10	Omeprazol 20 mg/12h
Triple con moxifloxacinó	Moxifloxacinó 400 mg/24h Amoxicilina 1.000 mg/12h	14	Esomeprazol 40 mg/12h
Triple con rifabutina y amoxicilina	Rifabutina 150 mg/12h Amoxicilina 1.000 mg/12h	10, 14	Omeprazol 20 mg/12h Esomeprazol 40 mg/12h
Triple con rifabutina y claritromicina	Rifabutina 150 mg/12h Claritromicina 500 mg/12h	10, 14	Omeprazol 20 mg/12h
<i>*Levofloxacinó se utilizó en dosis de 500 mg/12 h hasta octubre de 2012, momento en el que se cambiaron a 500 mg/24h.</i> <i>IBP: inhibidor de la bomba de protones</i>			

**Tabla 4. Posologías de las terapias cuádruples**

Nombre de la terapia	Posología de los antimicrobianos	Duración (d)	Posología del IBP
Cuádruple concomitante sin bismuto	Claritromicina 500 mg/12h Amoxicilina 1.000 mg/12h Metronidazol 500 mg/12h	10, 14	Omeprazol 40 mg/12h Esomeprazol 40 mg/12h
Cuádruple con bismuto, levofloxacino y amoxicilina	Bismuto subcitrato 240 mg/12h Levofloxacino 500 mg/24h Amoxicilina 1.000 mg/12h	14	Omeprazol 40 mg/12h Esomeprazol 40 mg/12h
Cuádruple clásica con bismuto	Bismuto subcitrato 120 mg/6h o 240 mg/12h* Tetraciclina clorhidrato 500 mg/6h o Doxiciclina 100 mg/12h# Metronidazol 250 mg/6h o 500 mg/8h†	7, 10, 14	Omeprazol 20 mg/12h Esomeprazol 40 mg/12h
Cuádruple clásica con <i>Pylera</i> ®	Bismuto subcitrato 420 mg/6h Tetraciclina clorhidrato 375 mg/6h Metronidazol 375 mg/6h	10	Omeprazol 20 mg/12h Omeprazol 40 mg/12h Esomeprazol 40 mg/12h
Cuádruple con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol‡	Ranitidina citrato de bismuto 400 mg/12h Tetraciclina clorhidrato 500 mg/6h Metronidazol 250 mg/6h	7	Ninguno

\* La dosis de bismuto subcitrato fue 120 mg/6h hasta 2012 y 240 mg/12h a partir de 2012.

# Tetraciclina clorhidrato se utilizó desde 2001 a 2015. Doxiciclina se utilizó de 2012 a 2016.

† La dosis de metronidazol fue 250 mg/6h hasta 2012 y 500 mg/8h a partir de 2012.

‡ Esta combinación de fármacos se incluye como terapia cuádruple al considerar el componente de ranitidina como antisecretor coadyuvante y al bismuto como fármaco antimicrobiano.

IBP: inhibidor de la bomba de protones

## 4.6. OBTENCIÓN DE LOS DATOS

Todos los datos se obtuvieron de forma prospectiva, desde noviembre de 1999 a marzo de 2018. El estudio actual se inició en el año 2014, momento en el que se creó una base de datos con las variables mencionadas en el [apartado 4.7](#). En ella se incluyeron los casos previos a 2014 y se continuó la recogida de datos de forma prospectiva hasta marzo de 2018.

**Los casos de los años 1999-2014** se encontraban distribuidos en siete bases de datos distintas, todas prospectivas y que fueron diseñadas en su momento para realizar estudios no aleatorizados, en los que se investigaba la efectividad de diferentes tratamientos de rescate empírico para la infección por *H. pylori*. Todos los datos provenían exclusivamente de la consulta especializada en *H. pylori* del *Hospital Universitario de La Princesa*. Se revisaron y depuraron todos los datos, siendo necesario recurrir a las historias clínicas originales en varias ocasiones para evitar duplicidad de casos. Aunque todas las bases de datos habían sido diseñadas para estudios con objetivos y análisis estadísticos similares, la recogida de la información se había realizado mediante variables distintas, por lo que fue necesaria una edición de datos intensiva para homogeneizar las bases y poder fusionarlas con la del estudio actual. En el [anexo 9.2](#) se describen los puntos más relevantes de la edición de los datos antiguos.

**Los casos de los años 2014-2018** se incluyeron de forma prospectiva, en el momento en el que se pautaba el tratamiento de rescate.

Se estableció como índice de calidad del estudio que los casos incluidos tuviesen completas todas las variables a excepción de tres, que no se consideraron

absolutamente necesarias: tabaquismo, lesión gástrica y tipo de IBP utilizado en los fracasos de tratamiento anteriores a la línea a evaluar.

## 4.7. VARIABLES Y DEFINICIONES

### 4.7.1. VARIABLES BASALES Y DE FILIACIÓN

- **Identificador:** número de caso anonimizado. Variable cuantitativa.
- **Año:** año en el que el paciente finalizó la línea de tratamiento actual. Variable cuantitativa discreta.
- **Edad:** edad a la que recibió la línea de tratamiento actual. Variable cuantitativa, continua.
- **Sexo:** variable categórica nominal dicotómica (mujer/varón).
- **Alergias:** alergias medicamentosas documentadas antes de recibir el tratamiento actual. Variable categórica, nominal, politómica (no / penicilina / quinolonas / claritromicina / metronidazol / tetraciclinas).
- **Tabaquismo:** variable categórica nominal politómica (sí/no/no disponible).
- **Lesión gástrica:** lesión histológica del paciente en el momento del diagnóstico de la infección. Variable categórica, nominal, politómica, con los valores:
  - Lesión desconocida: el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se estableció mediante test del aliento y no se había realizado endoscopia previa.
  - Gastritis: el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se estableció identificando la bacteria en una biopsia realizada durante una gastroscopia. No se pudo recuperar la información del grado de gastritis, atrofia, metaplasia o displasia en



la mayoría de los pacientes, por lo que no se creó un valor específico para esa información.

- Úlcera gástrica: hallazgo de úlcera gástrica en la endoscopia.
- Úlcera duodenal: hallazgo de úlcera duodenal en la gastroscopia.
- Linfoma MALT gástrico: hallazgo de linfoma MALT en la gastroscopia.

#### 4.7.2. VARIABLES DE LOS TRATAMIENTOS PREVIOS

Las siguientes variables se repiten un total de 6 veces, una por cada línea de tratamiento administrada (línea 1, línea 2, línea 3, línea 4, línea 5, línea 6).

- **Antisecretor:** variable categórica nominal politómica (ranitidina / omeprazol / esomeprazol).
- **Antibióticos:** combinación de antimicrobianos utilizada, incluyendo las sales de bismuto. Variable categórica nominal politómica (CLA+AMO / CLA+AMO+MTZ / BIS+CLA+AMO / BIS+CLA+AMO+MTZ / BIS+CLA+MTZ / BIS+TET+MTZ / BIS+TET+AMO / BIS+DOX+MTZ / LEV+AMO / LEV+CLAV / BIS+LEV+AMO / MOX+AMO / AMO+MTZ / RIF+AMO / RIF+CLA / BIS+AMO+MTZ / AMO / RFX+AMO / LEV+AMO+MTZ / BIS+LEV+TET / BIS+TET+MOX)
- **Duración:** días de tratamiento de la línea. Variable categórica nominal politómica (7 días / 10 días / 14 días).
- **Notas:** recoge formas de administrar los fármacos relevantes para el análisis. Variable categórica nominal politómica (secuencial / concomitante / híbrida / Pylera® / dual).

#### 4.7.3. VARIABLES DEL TRATAMIENTO ACTUAL

- **Línea:** línea de tratamiento actual. Variable cuantitativa discreta (1-6).
- **Antisecreto actual:** antisecreto del tratamiento a evaluar. Variable categórica nominal politómica (ranitidina / omeprazol / esomeprazol).
- **Dosis de IBP:** número de tomas y dosis del IBP del tratamiento actual. Variable categórica nominal politómica (omeprazol 20 mg bid / omeprazol 40 mg bid / esomeprazol 40 mg bid / esomeprazol 40 mg tid / ninguna).
- **Antibióticos de la línea actual:** combinación de antibiótico de la línea actual. Variable categórica nominal politómica (CLA+AMO / CLA+AMO+MTZ / BIS+CLA+AMO / BIS+CLA+AMO+MTZ / BIS+CLA+MTZ / BIS+TET+MTZ / BIS+TET+AMO / BIS+DOX+MTZ / LEV+AMO / LEV+CLAV / BIS+LEV+AMO / MOX+AMO / AMO+MTZ / RIF+AMO / RIF+CLA / BIS+AMO+MTZ / AMO / RFX+AMO / LEV+AMO+MTZ / BIS+LEV+TET / BIS+TET+MOX).
- **Duración de la línea actual:** días de tratamiento de la línea actual. Variable categórica nominal politómica (7 días / 10 días / 14 días).
- **Esquema:** nombre de la combinación final de fármacos administrada. No contempla las variaciones de la posología del IBP ni la duración del tratamiento. Variable categórica nominal politómica (triple con levofloxacino y amoxicilina / triple con moxifloxacino y amoxicilina / triple con levofloxacino y claritromicina / cuádruple con bismuto y levofloxacino / cuádruple con ranitidina citrato de bismuto / cuádruple clásica con bismuto (tetraciclina) / cuádruple clásica con bismuto (doxiciclina) / cuádruple con *Pylera*® / triple con rifabutina y amoxicilina / triple con rifabutina y claritromicina / cuádruple concomitante / dual).

- **Dosis de bismuto:** posología de bismuto en el tratamiento actual. Variable categórica nominal politómica (120 mg cada 6h / 240 mg cada 12h / 420 mg cada 6h / no aplicable).
- **Dosis de metronidazol:** variable categórica nominal politómica (250 mg cada 6h / 375 mg cada 6h / 500 mg cada 8h / no aplicable).
- **Dosis de levofloxacino:** variable categórica nominal politómica (500 mg cada 12h / 500 mg cada 24h / no aplicable).

#### 4.7.4. VARIABLES DE RESULTADOS

- **Test del aliento:** resultado del test del aliento realizado 4-8 semanas después del tratamiento para evaluar la erradicación de la infección. Variable categórica nominal politómica (negativo / positivo / no disponible).
- **Cumplimiento:** nivel de adherencia al tratamiento. Se consideró mal cumplimiento a la toma de menos del 90% de los comprimidos pautados, en el tiempo indicado. Variable categórica nominal politómica (sí / no / desconocido).
- **Análisis por protocolo (PP):** variable que selecciona a los pacientes que se incluyeron en el análisis PP. Los casos perdidos y los casos con mal cumplimiento se categorizan como “inválidos”. Es una variable categórica, nominal y politómica (fracaso / éxito / inválido).
- **Análisis por intención de tratar (ITT):** se realizó un análisis por ITT “modificado”, en el que se incluyó a todo paciente que hubiese tomado al menos una dosis de fármaco, independientemente del cumplimiento, pero se excluyeron los casos en los que se desconocía el resultado del tratamiento. Si no se disponía de prueba de confirmación de la erradicación post-tratamiento, no se realizaban asunciones y ese

caso era excluido del análisis. Por tanto, se trata de una variable categórica, nominal y politómica (fracaso: pacientes con prueba de confirmación de la erradicación positiva tras el tratamiento / éxito: pacientes con prueba de confirmación de la erradicación negativa tras el tratamiento, independientemente del cumplimiento terapéutico / perdido: paciente en el que se desconoce el resultado).

#### 4.7.5. VARIABLES DE EFECTOS ADVERSOS

- **Efectos adversos sí/no:** aparición de cualquier efecto adverso durante el tratamiento. Variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Número de efectos adversos:** variable cuantitativa discreta (1-11).
- **Efectos adversos graves:** se define como efecto adverso grave todo aquel que condiciona un ingreso hospitalario o amenaza la vida del paciente. Variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Efecto adverso “Náuseas o vómitos”:** variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Efecto adverso “alteraciones del tránsito intestinal”:** diarrea o estreñimiento. Variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Efecto adverso “síntomas esofágicos”:** pirosis o disfagia. Variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Efecto adverso “síntomas inespecíficos”:** malestar general o astenia. Variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Efecto adverso “fiebre”:** variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Efecto adverso “neurológico”:** cefalea o mareo. Variable categórica nominal dicotómica (sí / no).

- **Efectos adversos “síntomas cutáneos o de mucosas”:** *rash*, prurito, estomatitis, glositis. Variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Efectos adversos “candidiasis”:** candidiasis oral o vaginal. Variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Efectos adversos “leucopenia”:** variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Efectos adversos “trombopenia”:** variable categórica nominal dicotómica (sí / no).
- **Efectos adversos “síntomas articulares o músculo-tendinosos”:** variable categórica nominal dicotómica (sí / no).

#### 4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para describir las variables categóricas se emplearon frecuencias relativas y absolutas y se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC95%) para los principales estimadores. Todos los análisis fueron de 2 colas y con un nivel de significación del 5%. Para las variables cuantitativas (edad y número de efectos adversos) únicamente se utilizaron la media y la desviación estándar (DE), ya que todas cumplieron la hipótesis de normalidad.

Para el cálculo de la efectividad acumulada tras varias líneas de tratamiento se estimó una efectividad en primera línea del 80% (IC95% = 77-82), según la evidencia publicada en nuestro medio <sup>14</sup>. Para el cálculo de los IC95% en porcentajes acumulados o agregados se utilizaron los límites superior e inferior de los IC95% de cada una de las líneas, combinados.

Se realizó un análisis univariante en busca de factores asociados con las variables principales (efectividad PP, efectividad por ITT). Para las comparaciones de las variables categóricas se utilizaron la prueba de la *Chi-cuadrado* y, en caso de no cumplir el supuesto de frecuencia mínima esperada, el *test exacto de Fisher*. Todos los contrastes de hipótesis fueron de 2 colas y con un nivel de significación del 5%.

Se realizó un análisis multivariante para cada esquema de tratamiento mediante un modelo de regresión logística binaria, en el que la variable dependiente fue “efectividad por ITT” y las variables independientes aquellas que en el análisis univariante mostraron diferencias entre grupos o aquellas descritas en la literatura como clínicamente relevantes (esquema de tratamiento, duración del tratamiento, tipo de antisecretor, número de tratamientos recibidos, edad, sexo, consumo de tabaco y tipo de lesión

gástrica). Se utilizó una estrategia de modelización hacia atrás y el criterio de exclusión de razón de verosimilitudes.





# 5. Resultados

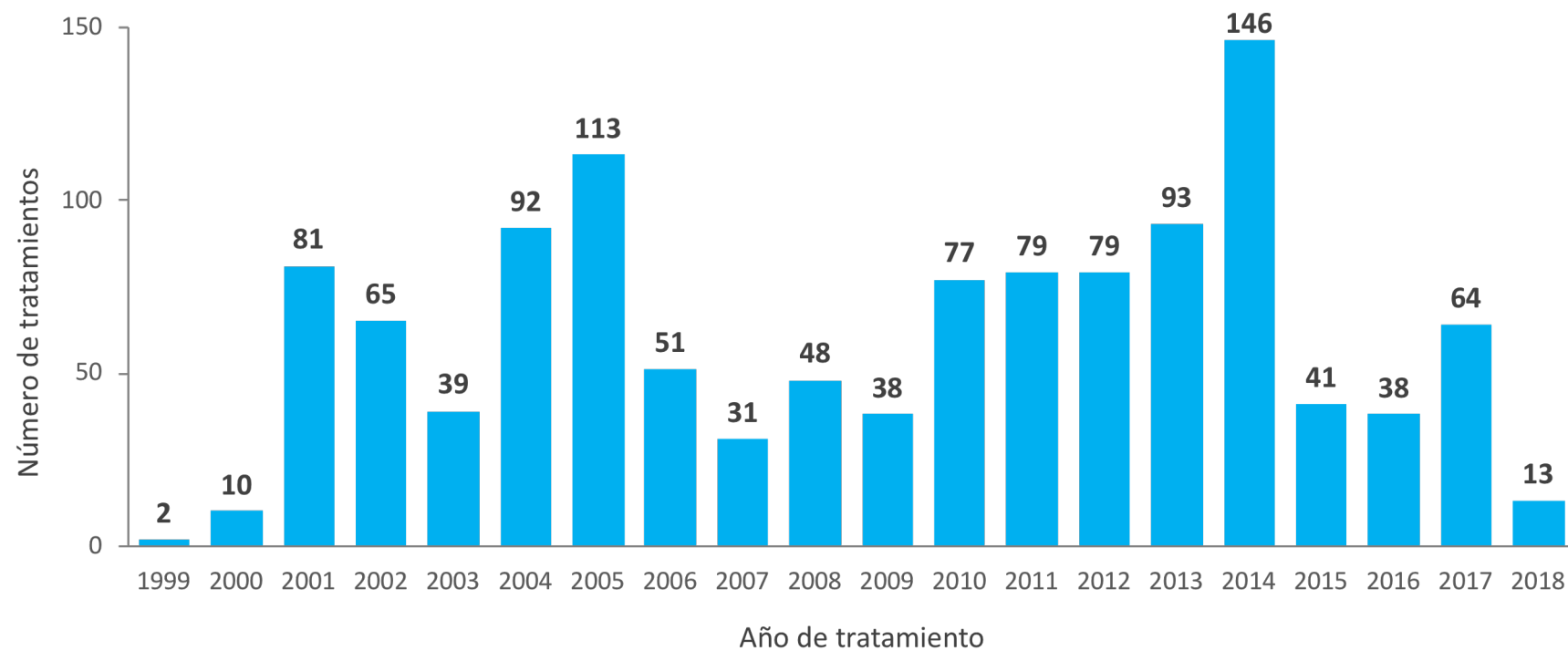
## 5.1. RESULTADOS GLOBALES

### 5.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Se incluyeron 1.200 casos consecutivos de tratamiento de rescate empírico en el período comprendido entre noviembre de 1999 y marzo de 2018. El 66% (IC95% = 63-68) fueron mujeres y la media de edad fue de 50 ( $\pm 15$ ) años. El resto de datos demográficos se recogen en la [tabla 5](#). El número de tratamientos de rescate pautados por año se muestra en la [figura 1](#).

<b>Tabla 5. Datos demográficos globales (N = 1.200)</b>				
		n	%	IC95%
Sexo	Mujer	788	66	63-68
	Hombre	412	34	32-37
Edad media ( $\pm$ DE)			50 años	$\pm 15$ años
Tabaco (*)	No fumadores	707	81	79-84
	Fumadores	163	19	16-21
Alergias	No	1.120	93	91-95
	Penicilina	71	6	5-8
	Penicilina + quinolonas	4	0,3	0,1-0,9
	Claritromicina	4	0,3	0,1-0,9
	Tetraciclina	1	0,08	0,0-0,5
Lesión	Desconocido	965	80	78-83
	Úlcera	185	15	13-17
	Gastritis	41	3	2-4
	Linfoma MALT	9	0,8	0,3-1,4
* No disponible en n = 330				

**Figura 1. Tratamientos de rescate pautados por año (N = 1.200)**



*Histograma del número de tratamientos de rescate pautados por año, independientemente de la línea. El registro se inicia en el tercer trimestre de 1999 y el análisis de datos se realiza en marzo de 2018.*

### 5.1.2. USO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Hubo cinco grupos de tratamiento en función del antibiótico principal: el 50% (IC95% = 47-53) de los rescates se basó en quinolonas, el 37% (IC95% = 34-40) en la combinación de BIS, una tetraciclina y MTZ, el 12% (IC95% = 10-14) en RIF, el 1% (IC95% = 0-2) en CLA y el 0,5% (IC95% = 0-1) exclusivamente en AMO.

Se utilizaron un total de 11 esquemas de tratamiento: 4 basados en quinolonas, 3 basados en la combinación BIS, una tetraciclina y MTZ, 2 basados en RIF, 1 basado en CLA y 1 basado en AMO.

Respecto al número de fármacos por tratamiento, el 52% (IC95% = 49-55) fueron terapias triples, el 47% (IC95% = 44-50) terapias cuádruples y el 1% (IC95% = 0-2) terapias duales.

La [figura 2](#) recoge el número de casos de cada esquema de tratamiento. Los 6 esquemas de tratamiento más utilizados, independientemente de la línea de rescate, fueron: la terapia triple con LEV + AMO (34%, IC95% = 31-37), la terapia con RCB + TET + MTZ (17%, IC95% = 15-19), la terapia cuádruple clásica con BIS (14%, IC95% = 12-16), la terapia triple con RIF + AMO (11%, IC95% = 9-12), la terapia cuádruple con BIS + LEV + AMO (10%, IC95% = 8-12) y la terapia cuádruple con *Pylera*® (6 %, IC95% = 5-7).

**Figura 2. Esquemas de tratamientos de rescate (N = 1.200)**

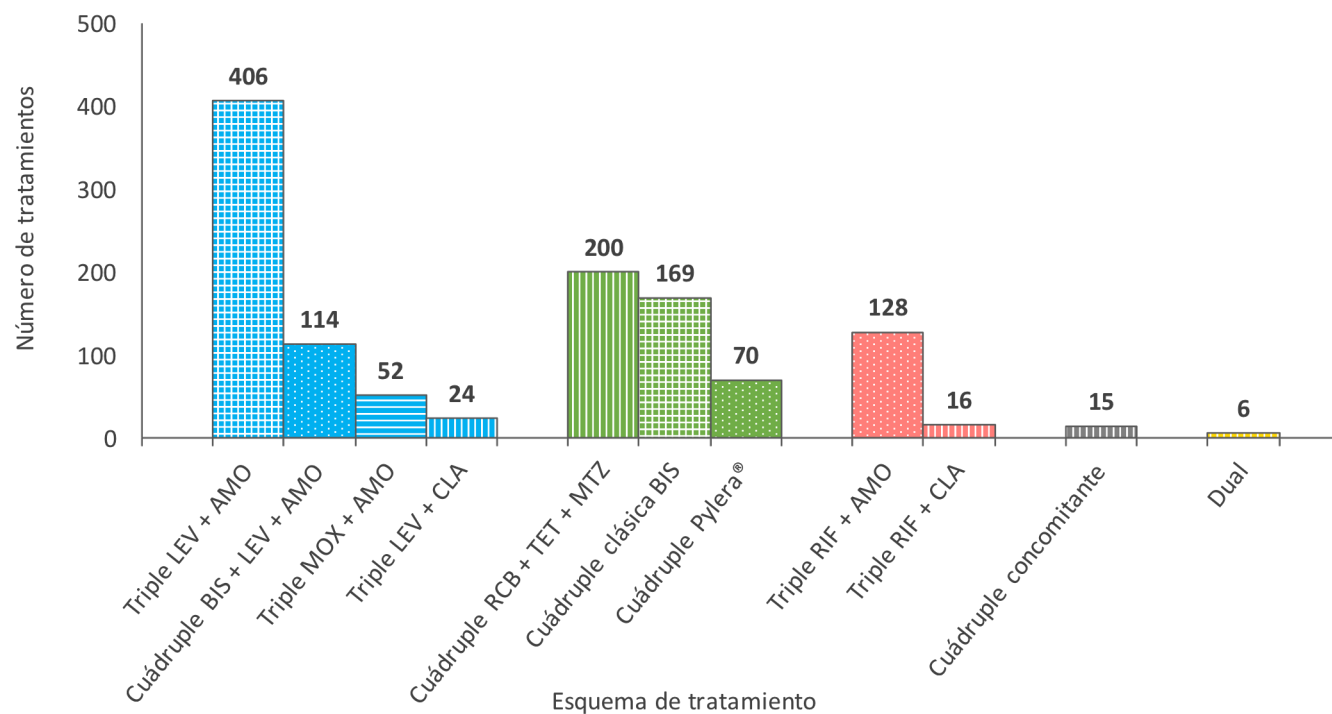


Gráfico de barras que muestra el número de casos de cada esquema de tratamiento. En azul, los tratamientos basados en quinolonas. En verde, los tratamientos basados en la combinación de bismuto, tetraciclinas y metronidazol. En rojo, los tratamientos basados en rifabutina. En gris, la terapia cuádruple concomitante sin bismuto, el único esquema basado en claritromicina. En amarillo, la terapia dual, basada exclusivamente en amoxicilina.

AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, LEV: levofloxacino, MOX: moxifloxacino, TET: tetraciclina clorhidrato, RCB: ranitidina citrato de bismuto, RIF: rifabutina.

De los 1.200 tratamientos, 760 fueron en segunda línea (63%, IC95% = 60-66), 309 en tercera línea (26%, IC95% = 24-28), 104 en cuarta línea (9%, IC95% = 7-11), 22 en quinta línea (2%, IC95% = 1,2-2,8) y 5 en sexta línea (0,4%, IC95% = 0,0-0,8).

El uso de los esquemas de tratamiento varió con la línea de rescate. La [tabla 6](#) recoge las frecuencias de todos los esquemas en cada una de las líneas de rescate. Sin tener en cuenta el año de prescripción, los más empleados fueron:

- En segunda línea, la terapia triple con LEV + AMO (42%, IC95% = 39-46) y la terapia con RCB + TET + MTZ (24%, IC95% = 21-27).
- En tercera línea, la terapia cuádruple clásica con BIS (32%, IC95% = 27-37), la terapia triple con LEV + AMO (21%, IC95% = 17-26), y la terapia triple con RIF + AMO (21%, IC95% = 15-25).
- En cuarta línea, la terapia triple con RIF + AMO (58%, IC95% = 48-67) y la terapia triple con LEV + AMO (17%, IC95% = 10-25).
- En quinta línea, la terapia cuádruple concomitante (41%, IC95% = 20-62).
- En sexta línea únicamente hubo 5 casos: 3 terapias cuádruple concomitante y 2 terapias duales.

La frecuencia de prescripción de los esquemas también varió a lo largo de los años. En las [figuras 3, 4 y 5](#) se representan las tendencias de prescripción del conjunto de rescates, las tendencias de prescripción en segunda línea y las tendencias de prescripción en tercera línea. Las líneas posteriores no se representan gráficamente por el pequeño tamaño muestral.

<b>Tabla 6. Esquemas de tratamientos pautados en cada línea de rescate</b>				
Línea	Esquema de tratamiento	n	%	IC95%
2	Triple LEV + AMO	323	42	39-46
	Cuádruple RCB + TET + MTZ	181	24	21-27
	Cuádruple BIS + LEV + AMO	93	12	10-15
	Cuádruple clásica BIS + TET + MTZ	61	8	6-10
	Triple MOX + AMO	49	6	5-8
	Cuádruple Pylera®	29	3,8	2,4-5,1
	Triple LEV+CLA	17	2,2	1,1-3,2
	Cuádruple clásica BIS + DOX + MTZ	5	0,7	0,2-1,5
	Cuádruple concomitante	2	0,3	0,0-0,9
	<b>Total</b>	760	100	NA
3	Triple LEV + AMO	65	21	17-26
	Triple RIF + AMO	64	21	15-25
	Cuádruple clásica BIS + TET + MTZ	63	20	16-25
	Cuádruple clásica BIS + DOX + MTZ	33	11	7,4-14
	Cuádruple Pylera®	31	10	6,8-14
	Cuádruple BIS + LEV + AMO	19	6	3,6-9
	Cuádruple RCB + TET + MTZ	14	5	2,2-7
	Triple RIF + CLA	13	4	2,0-6,6
	Triple LEV + CLA	4	1,3	0,4-3,3
	Triple MOX + AMO	3	1,0	0,2-2,9
	<b>Total</b>	309	100	NA
4	Triple RIF + AMO	60	58	48-67
	Triple LEV + AMO	18	17	10-25
	Cuádruple Pylera®	8	8	2,6-13
	Cuádruple clásica BIS + DOX + MTZ	5	5	0,7-9
	Cuádruple RCB + TET + MTZ	4	4	0,1-7,5
	Triple RIF + CLA	3	2,9	0,6-2,2
	Cuádruple BIS + LEV + AMO	2	1,9	0,2-6,8
	Triple LEV + CLA	2	1,9	0,2-6,8
	Cuádruple concomitante	1	0,9	0,0-5,2
	Cuádruple clásica BIS + TET + MTZ	1	0,9	0,0-5,2
	<b>Total</b>	104	100	NA
5	Cuádruple concomitante	9	41	20-62
	Triple RIF + AMO	4	18	2-34
	Dual	4	18	2-34
	Cuádruple Pylera®	2	9,1	1,1-29
	Cuádruple clásica BIS + DOX + MTZ	1	4,5	0,1-23
	Cuádruple RCB	1	4,5	0,1-23
	Triple LEV + CLA	1	4,5	0,1-23
	<b>Total</b>	22	100	NA
6	Cuádruple concomitante	3	60	15-95
	Dual	2	40	5-85
	<b>Total</b>	5	100	NA
AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, DOX: doxiciclina, IC95%: intervalo de confianza al 95%, LEV: levofloxacino, MTZ: metronidazol, NA: no aplicable, TET: tetraciclina clorhidrato, RCB: ranitidina citrato de bismuto, RIF: rifabutina.				

**Figura 3. Tendencias de prescripción de los tratamientos de rescate, independientemente de la línea (N = 1.200)**

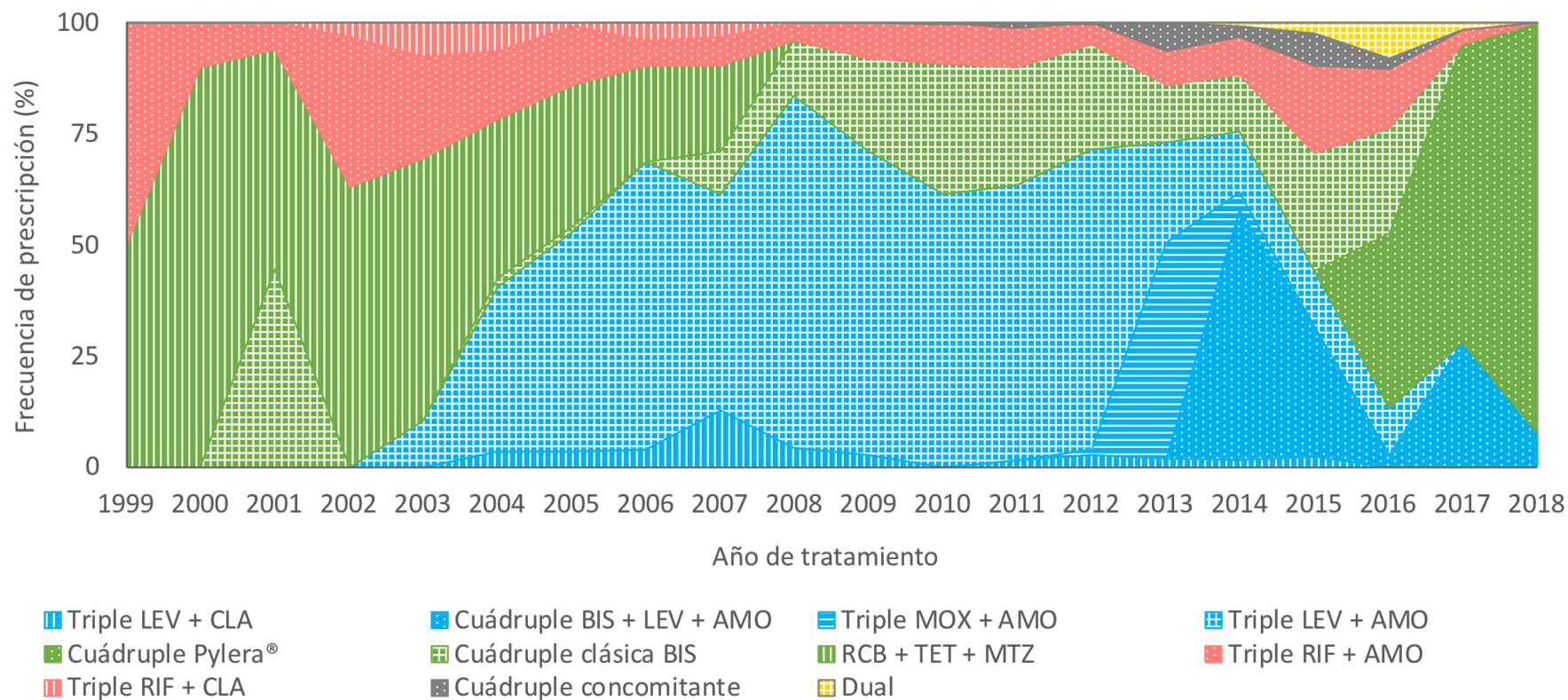


Gráfico de áreas apiladas en el que se representa la frecuencia de prescripción de los esquemas de tratamiento de rescate a lo largo del periodo estudiado, independientemente de la línea en la que se hayan pautado. En azul, los tratamientos basados en quinolonas. En verde, los tratamientos basados en la combinación de bismuto, tetraciclinas y metronidazol. En rojo, los tratamientos basados en rifabutina. En gris, los tratamientos basados en claritromicina. En amarillo, los tratamientos basados en amoxicilina.

AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, LEV: levofloxacino, MOX: moxifloxacino, TET: tetraciclina clorhidrato, RCB: ranitidina citrato de bismuto, RIF: rifabutina.



**Figura 4. Tendencias de prescripción de los rescates de segunda línea (N = 760)**

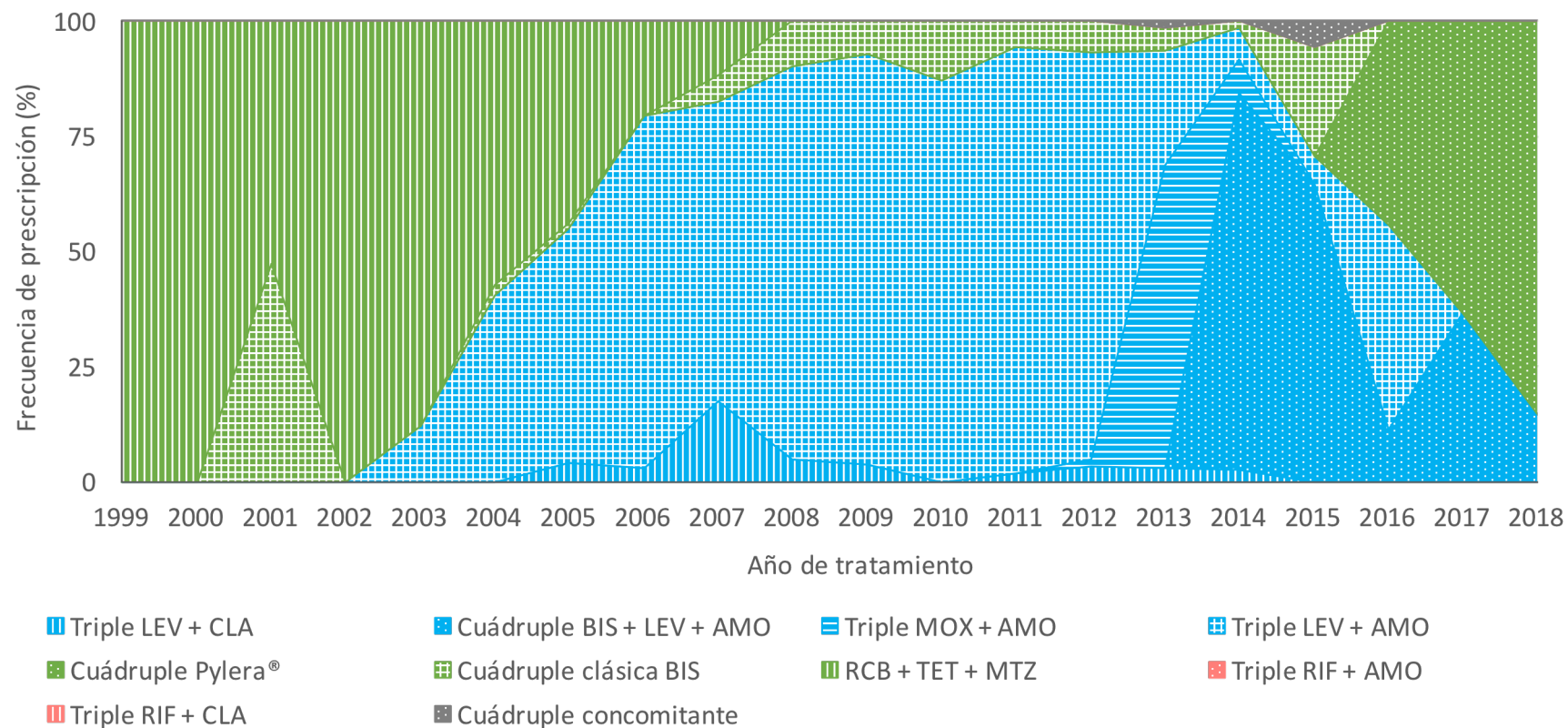


Gráfico de áreas apiladas en el que se representa la frecuencia de prescripción de los esquemas de tratamiento de rescate de segunda línea. En azul, los tratamientos basados en quinolonas. En verde, los tratamientos basados en la combinación de bismuto, tetraciclina y metronidazol. En rojo, los tratamientos basados en rifabutina. En gris, los tratamientos basados en claritromicina. AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, LEV: levofloxacino, MOX: moxifloxacino, TET: tetraciclina clorhidrato, RCB: ranitidina citrato de bismuto, RIF: rifabutina.

**Figura 5. Tendencias de prescripción de los rescates de tercera línea (N = 309)**

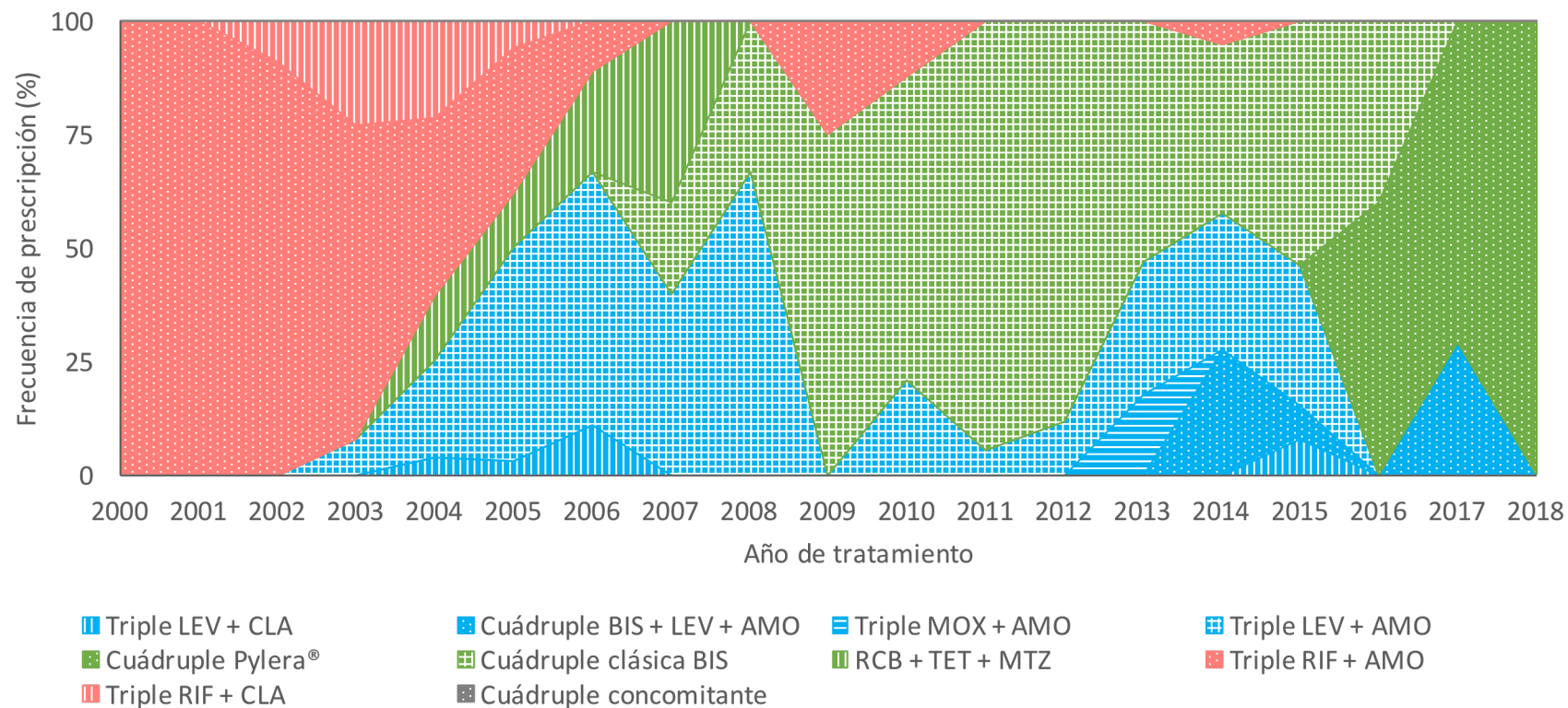


Gráfico de áreas apiladas en el que se representa la frecuencia de prescripción de los esquemas de tratamiento de rescate de tercera línea. En azul, los tratamientos basados en quinolonas. En verde, los tratamientos basados en la combinación de bismuto, tetraciclinas y metronidazol. En rojo, los tratamientos basados en rifabutina. En gris, los tratamientos basados en claritromicina. AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, LEV: levofloxacino, MOX: moxifloxacino, TET: tetraciclina clorhidrato, RCB: ranitidina citrato de bismuto, RIF: rifabutina.

### 5.1.3. DURACIONES DE LOS TRATAMIENTOS

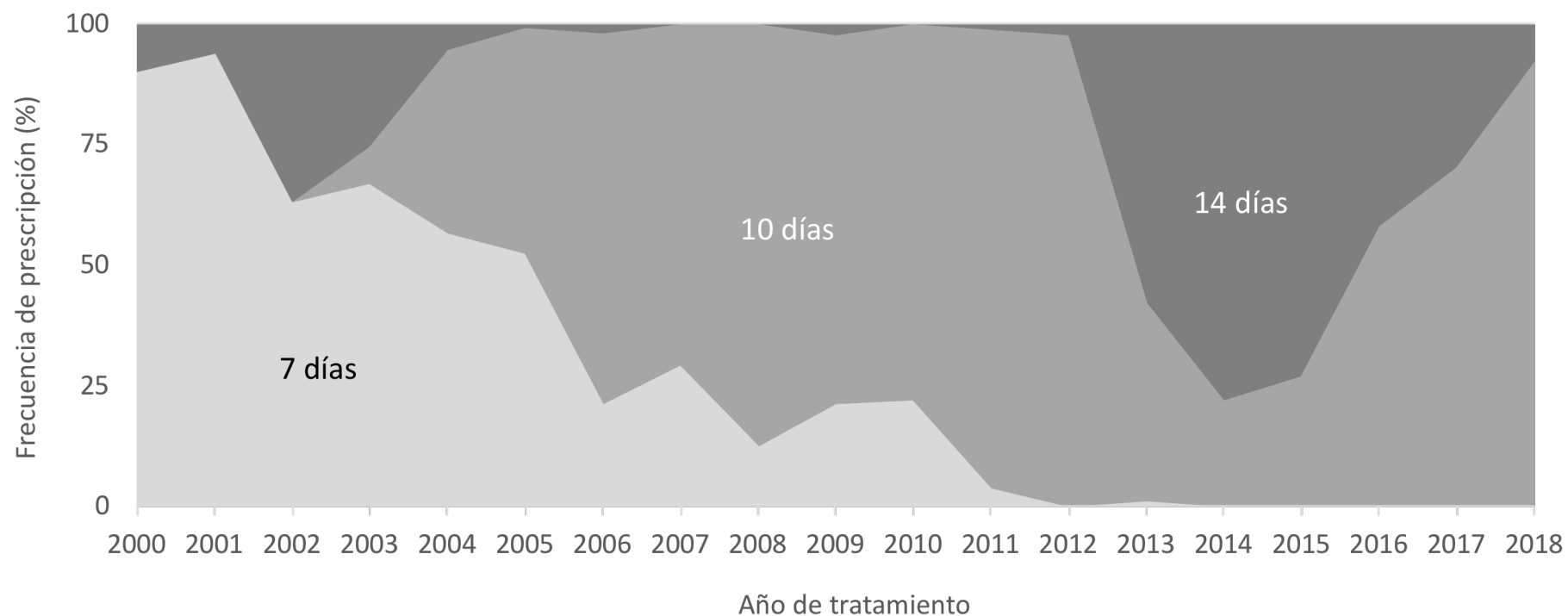
De los 1.200 tratamientos, el 27% (IC95% = 24-30) tuvo una duración de 7 días, el 50% (IC95% = 47-53) de 10 días y el 24% (IC95% = 22-26) de 14 días. La [figura 6](#) representa las frecuencias relativas de las distintas duraciones de tratamiento a lo largo de los años, independientemente del esquema de tratamiento. La [tabla 7](#) recoge las duraciones exactas de cada esquema de tratamiento.

Los únicos esquemas de tratamiento que se prescribieron con una duración de 7 días fueron la terapia cuádruple con RCB, TET y MTZ (en el 100% de los casos) y la terapia cuádruple clásica con BIS (en el 44% de casos, IC95% = 37-52).

La duración de 14 días se comenzó a utilizar en el año 2012 con la optimización de la terapia cuádruple concomitante y con la aparición de los esquemas triple con MOX y AMO, cuádruple con BIS, LEV y AMO y la terapia dual. Antes del año 2012 los únicos esquemas de tratamiento que se pautaron durante 14 días fueron los dos basados en RIF. De los esquemas introducidos los últimos 6 años, la terapia cuádruple con *Pylera*® es la única que se pauta con una duración de 10 días.

<b>Tabla 7. Duraciones de los tratamientos</b>						
	<b>7 días</b>		<b>10 días</b>		<b>14 días</b>	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Triple LEV + AMO	11	8-14	86	83-89	4	2-6
Triple LEV + CLA	0	NA	100	NA	0	NA
Triple MOX + AMO	0	NA	0	NA	100	NA
Cuádruple BIS + LEV + AMO	0	NA	0	NA	100	NA
Triple RIF + AMO	0	NA	65	57-73	35	27-43
Triple RIF + CLA	0	NA	38	14-62	63	39-87
Cuádruple RCB + BIS + MTZ	100	NA	0	NA	0	NA
Cuádruple clásica BIS	44	37-52	37	30-44	19	13-25
Cuádruple <i>Pylera</i> ®	0	NA	100	NA	0	NA
Cuádruple concomitante	0	NA	20	4-48	80	60-100
Dual	0	NA	0	NA	100	NA
<i>AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, DOX: doxiciclina, IC95%: intervalo de confianza al 95%, LEV: levofloxacino, MTZ: metronidazol, NA: no aplicable, TET: tetraciclina clorhidrato, RCB: ranitidina citrato de bismuto, RIF: rifabutina.</i>						

**Figura 6. Tendencias de las duraciones de los tratamientos de rescate**



*Gráfico de áreas apiladas que representa la frecuencia de uso de las distintas duraciones de tratamiento en el periodo estudiado. En gris claro, los tratamientos de 7 días de duración. En gris neutro, los tratamientos de 10 días de duración. En gris oscuro, los tratamientos de 14 días de duración.*

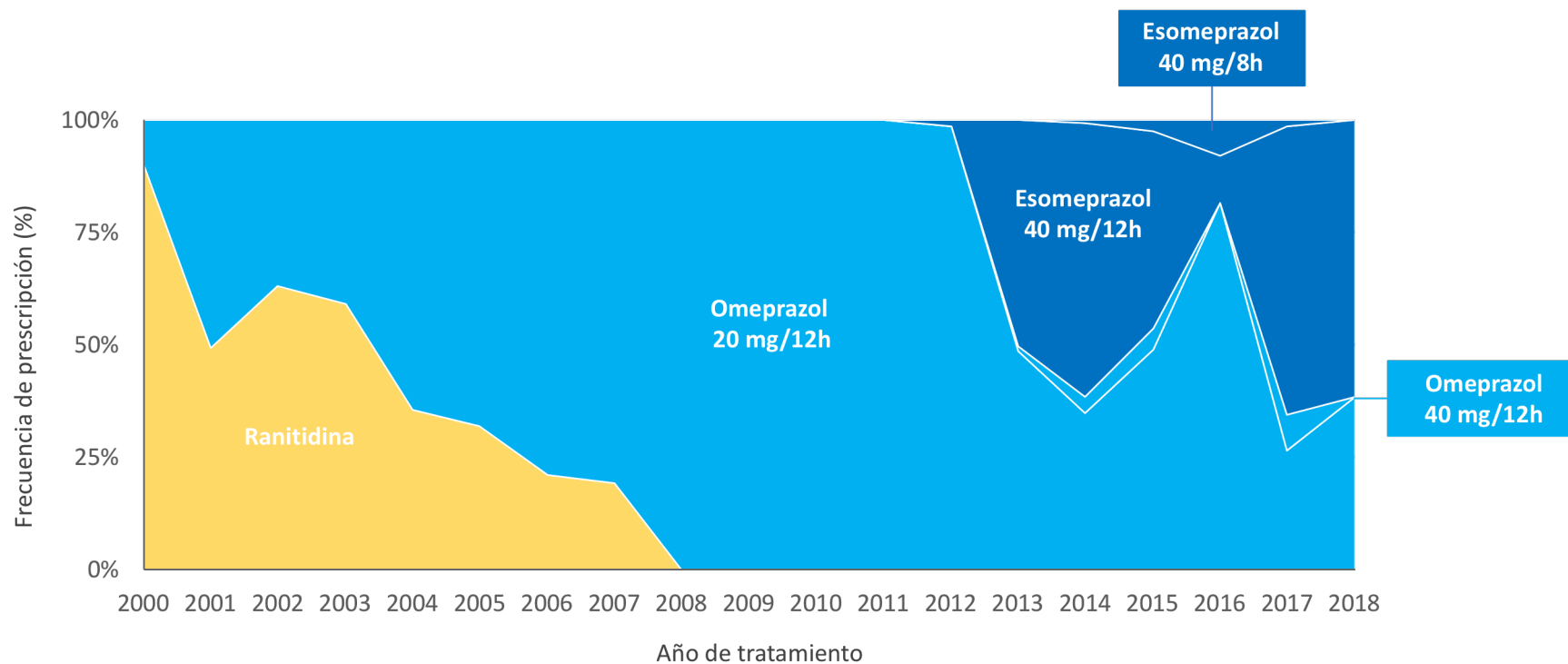
#### 5.1.4. USO DE LOS ANTISECRETORES

Todos los esquemas de tratamiento asociaron un fármaco antisecreto. En el 65% de casos (IC95% = 63-68) se utilizó omeprazol, en el 18% (IC95% = 16-20) esomeprazol y en el 17% (IC95% = 15-19) ranitidina, ésta última formando parte de la molécula RCB. Las diferentes posologías de los IBP del conjunto de 1.200 casos se recogen en la [tabla 8](#).

La frecuencia de prescripción de los antisecretores varió a lo largo de los años. La RCB se empleó desde 1999 hasta 2007. Omeprazol se empleó durante todo el período del estudio. Esomeprazol comenzó a utilizarse en el año 2011. Las tendencias de prescripción de los antisecretores se muestran en la [figura 7](#).

En la mayoría de esquemas de tratamiento se empleó una única pauta de IBP. La [tabla 9](#) recoge las frecuencias de uso exactas de las distintas posologías de IBP en cada esquema de tratamiento. El esomeprazol a dosis de 40 mg/12h fue la pauta de IBP principal en la terapia triple con MOX y AMO y en la terapia cuádruple con BIS, LEV y AMO. Los dos únicos esquemas de tratamiento en los que se empleó tanto omeprazol como esomeprazol en proporciones comparables fueron la terapia cuádruple con *Pylera*® y la terapia cuádruple concomitante. En el resto de esquemas se utilizó mayoritariamente omeprazol a dosis de 20 mg/12h. El único esquema de tratamiento en el que el IBP se administró cada 8h fue en la terapia dual.

**Figura 7. Tendencias de prescripción de los antisecretores en los tratamientos de rescate (N = 1.200)**



*Gráfico de áreas apiladas en el que se representa la frecuencia de uso de los antisecretores durante el periodo estudiado. En amarillo, la ranitidina. En azul claro, el omeprazol. En azul oscuro, el esomeprazol.*

**Tabla 8. Posología de los inhibidores de la bomba de protones en el conjunto de los 1.200 tratamientos**

		n	%	IC95%
Omeprazol	20 mg/12h	773	77	74-77
	40 mg/12h	13	1	0,4-1,7
Esomeprazol	40 mg/12h	208	21	18-24
	40 mg/8h	6	0,6	0,1-1,1

*IC95%: intervalo de confianza al 95%.*

**Tabla 9. Inhibidores de la bomba de protones utilizados en cada esquema de tratamiento**

	Omeprazol				Esomeprazol			
	20 mg/12h		40 mg/12h		40 mg/12h		40 mg/8h	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Triple LEV + AMO	100	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Triple LEV + CLA	100	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Triple MOX + AMO	0	NA	0	NA	100	NA	0	NA
Cuádruple BIS + LEV + AMO	0	NA	4	1-10	96	92-99	0	NA
Triple RIF + AMO	98	96-99	0	NA	2	1-7	0	NA
Triple RIF + CLA	100	NA	0	NA	0	NA	0	NA
RCB + TET + MTZ	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Cuádruple clásica BIS	98	93-99	0	NA	2	1-7	0	NA
Cuádruple <i>Pylera</i> ®	50	38-62	7	1-13	43	31-55	0	NA
Cuádruple concomitante	33	9-57	0	NA	67	43-91	0	NA
Dual	0	NA	0	NA	0	NA	100	NA

AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, DOX: doxiciclina, IC95%: intervalo de confianza al 95%, LEV: levofloxacino, MTZ: metronidazol, NA: no aplicable, TET: tetraciclina clorhidrato, RCB: ranitidina citrato de bismuto, RIF: rifabutina.



### 5.1.5. EFECTIVIDAD GLOBAL

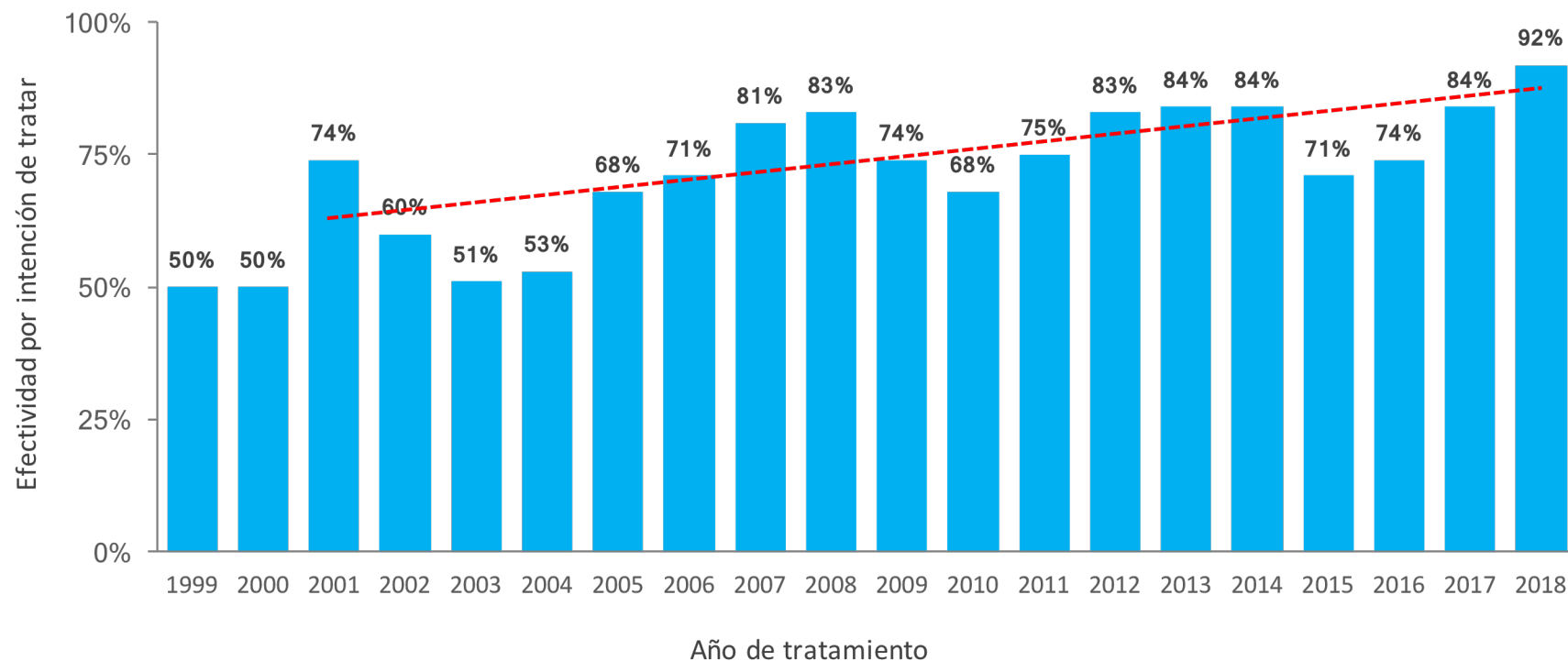
La efectividad del conjunto de los 1.200 tratamientos en el análisis por ITT fue del 73% (IC95% = 70-76). La efectividad por ITT de los rescates de segunda línea fue del 77% (IC95% = 74-80), de tercera línea del 71% (IC95% = 66-76), de cuarta línea del 60% (IC95% = 51-69), de quinta línea del 58% (IC95% = 38-78) y de sexta línea del 0%. En la [tabla 10](#) se muestra el análisis de la efectividad PP de cada línea de tratamiento.

La efectividad del conjunto de los tratamientos varió de forma significativa ( $p < 0,001$ ) a lo largo de los 18 años del estudio. En la [figura 8](#) se muestra el éxito erradicador por ITT según el año de tratamiento, independientemente de la línea y del esquema.

Asumiendo un éxito erradicador en primera línea del 80% (IC95% = 77-82) <sup>14</sup>, la efectividad por ITT acumulada tras 5 líneas de rescate empírico fue del 99,8% (IC95% = 99,4-99,9). En la [tabla 11](#) se muestra la efectividad acumulada tras 2, 3, 4 y 5 líneas de rescate.

La [figura 9](#) muestra el diagrama de flujo de los casos incluidos en el estudio.

**Figura 8. Efectividad global de las terapias de rescate a lo largo de los años (N = 1.200)**

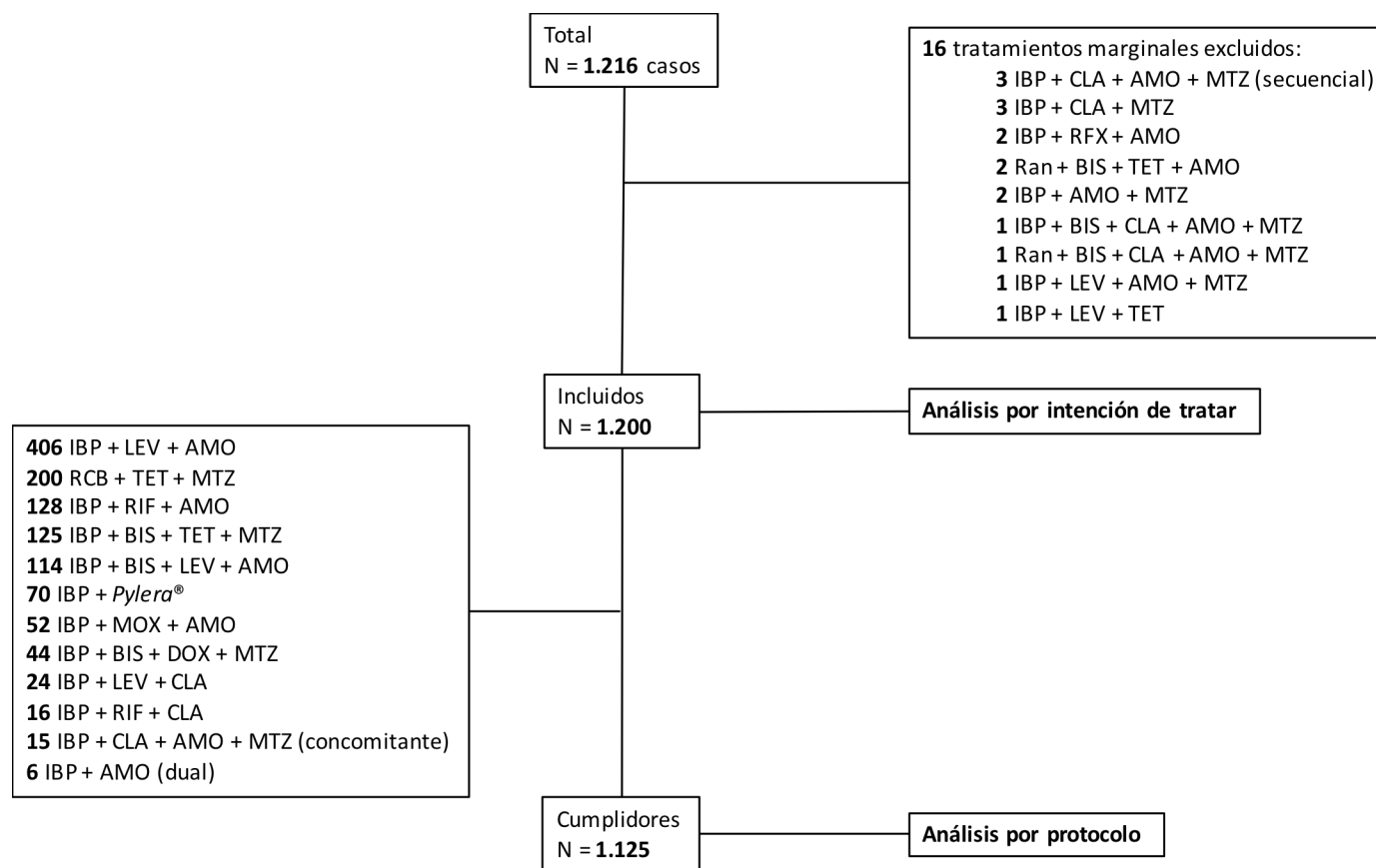


*Histograma de la efectividad del conjunto de tratamientos de rescate según el año, independientemente de la línea y del esquema pautado. Los % representan el éxito erradicador por intención de tratar. En rojo se muestra la línea de tendencia de la efectividad. Para no sobreestimar el incremento de la efectividad global, la línea de tendencia no incluye los años 1999 y 2000 debido al reducido número de casos en comparación con el resto de años (año 1999: n = 2; año 2000: n = 10).*

<b>Tabla 10. Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento del conjunto de los 1.200 tratamientos</b>				
	<b>PP</b>	<b>IC95%</b>	<b>ITT</b>	<b>IC95%</b>
Efectividad global (N = 1.200)	74	71-77	73	70-76
Efectividad segunda línea (n = 760)	78	75-81	77	74-80
Efectividad tercera línea (n = 309)	72	67-77	70	66-76
Efectividad cuarta línea (n = 104)	59	49-69	59	51-69
Efectividad quinta línea (n = 22)	58	38-78	58	38-78
Efectividad sexta línea (n = 5)	0	NA	0	NA
<i>IC95%: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; PP: análisis por protocolo</i>				

<b>Tabla 11. Efectividad acumulada por intención de tratar del conjunto de los 1.200 tratamientos</b>		
	<b>ITT (%)</b>	<b>IC95%</b>
Efectividad acumulada tras 2 líneas	95,40	94,02-96,40
Efectividad acumulada tras 3 líneas	98,67	97,91-99,10
Efectividad acumulada tras 4 líneas	99,47	98,95-99,72
Efectividad acumulada tras 5 líneas	99,78	99,35-99,94
Efectividad acumulada tras 6 líneas	99,78	99,35-99,94
<i>IC95%: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar.</i>		

**Figura 9. Diagrama de flujo de los casos incluidos en el estudio**



AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, DOX: doxiciclina, LEV: levofloxacino, MTZ: metronidazol, TET: tetraciclina clorhidrato, RCB: ranitidina citrato de bismuto, RFX: rifaximina, RIF: rifabutina.

## 5.2. RESULTADOS POR ESQUEMA DE TRATAMIENTO

### 5.2.1. TERAPIA TRIPLE CON LEVOFLOXACINO Y AMOXICILINA

#### Datos demográficos

Se incluyeron 406 casos del esquema triple con un IBP, LEV y AMO, con una edad media de 50 ( $\pm 15$ ) años y de los cuales el 68% (IC95% = 63-73) fueron mujeres. El resto de datos demográficos se recogen en la [tabla 12](#).

#### Usos.

De los 406 tratamientos, 323 fueron rescates de segunda línea, 65 de tercera línea y 18 de cuarta línea.

Esta combinación de fármacos comenzó a utilizarse a finales del año 2003 y se prescribió por última vez a principios del 2016. Se empleó de forma mayoritaria entre 2004 y 2014, con una media de 35,7 ( $\pm 14,4$ ) tratamientos por año en este período. En la [figura 10](#) se muestra el número de tratamientos pautados por año.

Durante los 13 años en los que se utilizó la terapia triple con IBP, LEV y AMO hubo variaciones en la duración del tratamiento y en la dosis de LEV. El 86% (IC95% = 82-89) de los tratamientos tuvieron una duración de 10 días, el 11% (IC95% = 8-14) de 7 días y el 4% (IC95% = 2-6) de 14 días. En el 88% (IC95% = 85-91) de los casos la dosis de LEV fue 500 mg/12h y en el 12% (IC95% = 2-15) 500 mg/24h. La posología del IBP no cambió, utilizándose omeprazol 20 mg/12h en todos los casos.

## Efectividad.

La efectividad por ITT del conjunto de los 406 tratamientos triple con IBP, LEV y AMO fue del 78% (IC95% = 74-82). La efectividad por ITT en segunda línea fue del 80% (IC95% = 75-84), en tercera línea del 75% (IC95% = 65-86) y en cuarta línea del 61% (IC95% = 39-84). El análisis PP de la efectividad se muestra en la [tabla 13](#).

Respecto a la duración, la efectividad de los tratamientos de 10 y 14 días fue superior a la de las pautas de 7 días, pero en la comparativa de los subgrupos uno a uno las diferencias no alcanzaron la significación estadística, probablemente por el reducido número de casos de 7 y 14 días (7 días vs 10 días:  $p = 0,0760$ ; 7 días vs 14 días  $p = 0,3603$ . Análisis por ITT). Al combinar los tratamientos de 10 y 14 días, la diferencia respecto a los de 7 días sí alcanzó la significación estadística, resultando las pautas de 10 o más días más efectivas que las de 7 días ( $p = 0,0496$ ). En la [tabla 14](#) se expone el análisis de la efectividad según la duración del tratamiento.

Respecto a la dosis de LEV, no hubo diferencias de efectividad entre la dosis de 500 mg/12h y la dosis de 500 mg/24h (análisis PP:  $p = 0,2058$ ; análisis por ITT:  $p = 0,1501$ ).

La efectividad no varió de forma significativa entre 2004 y 2014 ( $p = 0,191$ ). El reducido número de casos en los años 2003 ( $n = 4$ ), 2015 ( $n = 5$ ) y 2016 ( $n = 4$ ) impide presentar un estimador estadístico de efectividad en esos períodos. La [figura 10](#) muestra efectividad por ITT del esquema IBP + LEV + AMO a lo largo del tiempo.

## Cumplimiento y efectos adversos

En el 94% (IC95% = 91-96) de los casos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado. En ellos la efectividad del tratamiento fue significativamente superior en

comparación con los pacientes no cumplidores (79%, IC95% = 75-83 vs 61%, IC95% = 41-81;  $p = 0,0394$ ).

El 38% (IC95% = 33-43) de los pacientes que recibieron IBP + LEV + AMO tuvieron al menos un efecto adverso, con una media de 1,34 ( $\pm 0,6$ ) por paciente sintomático. De los pacientes que presentaron efectos adversos, más de la mitad tuvieron síntomas músculo-tendinosos. El resto de efectos adversos se exponen en la [tabla 15](#). No hubo ningún efecto adverso grave.

**Tabla 12.** Datos demográficos de los casos tratados con terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacin y amoxicilina (N = 406)

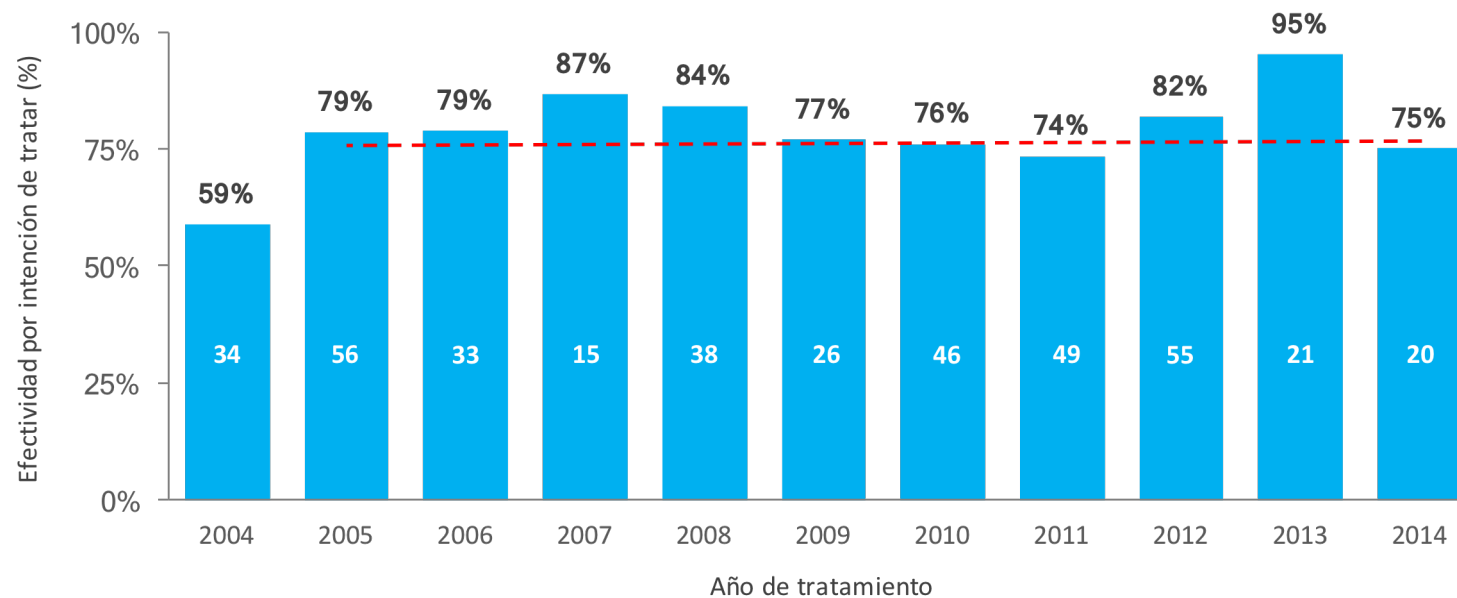
		n	%	IC95%
Sexo	Mujer	277	68	63-73
	Hombre	129	32	27-37
Edad media ( $\pm$ DE)			50 años	$\pm$ 15 años
Tabaco*	No fumadores	286	84	80-88
	Fumadores	53	16	12-20
Alergias	No	404	99,5	91-95
	Claritromicina	1	0,2	0,0-1,4
	Tetraciclina	1	0,2	0,0-1,4
Lesión	Desconocido	339	84	80-88
	Úlcera	58	14	11-17
	Gastritis	5	1	0-2
	Linfoma MALT	4	1	0-2
* No disponible en n = 67				
DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%				

**Tabla 13.** Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacin y amoxicilina

	PP	IC95%	ITT	IC95%
Efectividad global (N = 406)	79	75-83	78	74-82
Efectividad segunda línea (n = 323)	81	76-85	80	75-84
Efectividad tercera línea (n = 65)	76	66-86	75	65-86
Efectividad cuarta línea (n = 18)	65	43-87	61	39-84
IC95%: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; PP: análisis por protocolo				



**Figura 10.** Efectividad a lo largo de los años de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacin y amoxicilina



*Histograma de la efectividad y del uso de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacin y amoxicilina. Los % representan el éxito erradicador por intención de tratar y las cifras en blanco el número de tratamientos pautados por año. En rojo se muestra la línea de tendencia de la efectividad por intención de tratar desde 2005 a 2014.*

**Tabla 14.** Efectividad de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacin y amoxicilina según la duración del tratamiento

Duración	PP	IC95%	ITT	IC95%
7 d (n = 43)	69	55-83	67	53-81
10 d (n = 348)	80	76-84	79	75-83
14 d (n = 15)	80	60-100	80	60-100

IC95%: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; PP: análisis por protocolo

**Tabla 15.** Efectos adversos de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacin y amoxicilina (N = 406)

	n	%	IC95%
Presencia de algún efecto adverso	155	38	33-43
Efectos adversos (media $\pm$ DE)		1,34	$\pm$ 0,6
Tipo de efecto adverso	n	%*	IC95%
Osteomusculares y tendinosos	83	54	46-61
Náuseas y/o vómitos	24	16	10-21
Alteración del ritmo intestinal	22	14	9-20
Dolor abdominal	19	12	7-17
Síntomas cutáneos	17	11	6-16
Cefalea y/o mareo	13	8	4-13
Malestar general y/o astenia	12	8	4-12
Candidiasis	12	8	4-12
Disgeusia	3	1,9	0,4-5,6
Síntomas esofágicos	2	1,3	0,2-4,6

Los % representan los pacientes que tuvieron ese efecto adverso concreto respecto al total de pacientes que presentaron algún efecto adverso. 42 de los 155 pacientes tuvieron más de 1 efecto adverso. DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%

## **5.2.2. TERAPIA TRIPLE CON MOXIFLOXACINO Y AMOXICILINA**

### **Datos demográficos**

Se incluyeron 52 casos del esquema triple con un IBP, MOX y AMO, con una edad media de 52 ( $\pm 16$ ) años y de los cuales el 71% (IC95% = 59-84) fueron mujeres.

### **Usos**

De los 52 tratamientos, 49 casos fueron rescates de segunda línea y 3 casos rescates de tercera línea.

Esta combinación de fármacos se empleó mayoritariamente en el año 2013 ( $n = 45$ ), sin variaciones en la dosis de MOX (400 mg/24h), en la duración del tratamiento (14 días) ni en la posología del IBP (esomeprazol 40 mg/12h).

### **Efectividad**

La efectividad del conjunto de los 52 tratamientos fue del 87% (IC95% = 77-96), tanto en el análisis PP como por ITT. La efectividad en segunda línea fue del 86% (IC95% = 76-96). En tercera línea únicamente hubo 3 tratamientos, que fueron efectivos.

### **Cumplimiento y efectos adversos**

En todos los casos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado.

El 35% (IC95% = 22-48) de los pacientes que recibieron la terapia triple con esomeprazol, MOX y AMO tuvieron al menos un efecto adverso, con una media de 1,2 ( $\pm 0,4$ ) por paciente sintomático. De los pacientes que presentaron efectos adversos, el 39% (IC95% = 16-62) tuvieron náuseas y el 22% (IC95% = 3-41) síntomas inespecíficos

como malestar y astenia. La [tabla 17](#) recoge el resto de efectos adversos. No hubo ningún efecto adverso grave.

**Tabla 16. Datos demográficos de los casos tratados con terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, moxifloxacino y amoxicilina (N = 52)**

		n	%	IC95%
Sexo	Mujer	37	71	59-84
	Hombre	15	29	16-41
Edad media ( $\pm$ DE)			52 años	$\pm$ 16 años
Tabaco (*)	No fumadores	25	93	83-102
	Fumadores	2	7	1-24
Alergias	No	52	100	NA
Lesión	Desconocido	50	96	91-101
	Úlcera	1	1,9	0,0-10,2
	Gastritis	1	1,9	0,0-10,2

\* No disponible en n = 25

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%

**Tabla 17. Efectos adversos de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, moxifloxacino y amoxicilina (N = 52)**

	n	%	IC95%
Presencia de algún efecto adverso	18	35	22-48
Efectos adversos (media $\pm$ DE)		1,2	$\pm$ 0,4
Tipo de efecto adverso	n	%*	IC95%
Náuseas y/o vómitos	7	39	16-62
Alteración del ritmo intestinal	5	28	7-49
Malestar general y/o astenia	4	22	3-41
Síntomas cutáneos	3	17	4-41
Cefalea y/o mareo	2	11	1-35

\*Los % representan los pacientes que tuvieron ese efecto adverso concreto respecto al total de pacientes que presentaron algún efecto adverso. 3 de los 18 pacientes tuvieron más de 1 síntoma.

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%

### 5.2.3. TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO, LEVOFLOXACINO Y AMOXICILINA

#### Datos demográficos

Se incluyeron 114 casos del esquema cuádruple con un IBP, BIS, LEV y AMO, con una edad media de 52 ( $\pm 17$ ) años y de los cuales el 58% (IC95% = 49-67) fueron mujeres. El resto de datos demográficos se recogen en la [tabla 18](#).

#### Usos

De los 114 casos, 93 casos fueron rescates de segunda línea, 19 de tercera línea y 2 de cuarta línea.

Esta combinación de fármacos comenzó a emplearse en 2014, siendo este el año en el que se pautaron el 82% de tratamientos. En la [figura 11](#) se muestra el número de prescripciones por año de tratamiento.

No hubo variaciones en la duración del tratamiento (14 días en todos los casos) ni en la dosis de LEV utilizada (500 mg/24h). Respecto a la posología del IBP, en el 96% (IC95% = 92-99) se pautó esomeprazol 40 mg/12h; únicamente en 5 casos se utilizó omeprazol 40 mg/12h.

#### Efectividad

La efectividad por ITT del conjunto de los 114 tratamientos fue del 88% (IC95% = 82-94). La efectividad por ITT en segunda línea fue del 88% (IC95% = 81-94) y en tercera línea del 84% (IC95% = 60-97). En cuarta línea se pautaron únicamente 2 tratamientos, que fueron efectivos. El análisis PP de la efectividad se muestra en la [tabla 19](#).

La ausencia de grupos comparables por tipo de IBP impide subanalizar la efectividad en base a este factor (omeprazol n = 5, esomeprazol n = 109).

La efectividad del tratamiento cuádruple con esomeprazol, BIS, LEV y AMO no ha variado de forma relevante a lo largo del tiempo desde su aparición en 2014, aunque el número de tratamientos de los años 2016 y 2018 impide generar un estimador estadístico válido. En la [figura 11](#) se muestra la efectividad y el número de tratamientos por año.

### **Cumplimiento y efectos adversos**

En el 96% (IC95% = 92-99) de casos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado. Los 5 pacientes que no completaron el tratamiento erradicaron la infección, por lo que no hubo diferencias de efectividad en base al cumplimiento.

El 26% (IC95% = 18-34) de los pacientes que recibieron la terapia cuádruple con esomeprazol, BIS, LEV y AMO tuvieron al menos un efecto adverso, con una media de 1,4 ( $\pm 0,7$ ) por paciente sintomático. De los pacientes que presentaron efectos adversos, el 43% (IC95% = 26-61) tuvieron diarrea y el 27% (IC95% = 11-43) síntomas osteomusculares o tendinosos. La [tabla 20](#) recoge el resto de efectos adversos. No hubo ningún efecto adverso grave.

**Tabla 18.** Datos demográficos de los casos tratados con terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, levofloxacino y amoxicilina (N = 114)

		n	%	IC95%
Sexo	Mujer	66	58	63-73
	Hombre	48	42	27-37
Edad media ( $\pm$ DE)			52 años	$\pm$ 17 años
Tabaco (*)	No fumadores	18	90	80-88
	Fumadores	2	10	12-20
Alergias	No	114	100	NA
Lesión	Desconocido	97	85	80-88
	Úlcera	6	5	11-17
	Gastritis	11	10	0-2
	Linfoma MALT	0	0	0-2
* No disponible en n = 94 DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%				

**Tabla 19.** Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, levofloxacino y amoxicilina

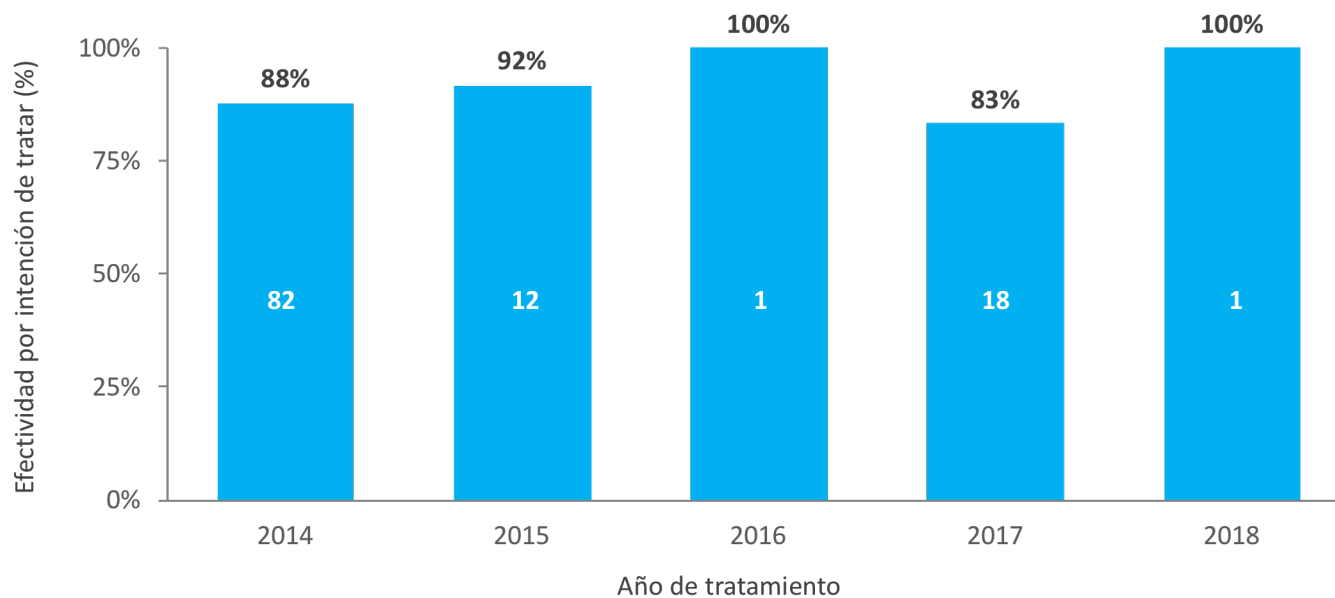
	PP (%)	IC95%	ITT (%)	IC95%
Efectividad global (N = 114)	87	81-93	88	82-94
Efectividad segunda línea (n = 93)	88	81-94	88	82-95
Efectividad tercera línea (n = 19)	84	60-97	84	60-97
Efectividad cuarta línea (n = 2)	2/2	NA	2/2	NA
IC95%: intervalo de confianza al 95%, ITT: análisis por intención de tratar, NA: no aplicable, PP: análisis por protocolo.				

**Tabla 20. Efectos adversos de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, levofloxacin y amoxicilina (N = 114)**

	n	%	IC95%
Presencia de algún efecto adverso	30	26%	18-34
Efectos adversos (media $\pm$ DE)		1,4	$\pm$ 0,7
Tipo de efecto adverso	n	%*	IC95%
Alteración del ritmo intestinal	13	43	26-61
Osteomusculares y tendinosos	8	27	11-43
Dolor abdominal	7	23	8-38
Náuseas y/o vómitos	5	17	3-30
Candidiasis	2	6,7	0,8-22
Síntomas cutáneos	2	6,7	0,8-22
Cefalea y/o mareo	2	6,7	0,8-22
Malestar general y/o astenia	1	3,3	0,1-17
Síntomas esofágicos	1	3,3	0,1-17
<p><i>*Los % representan los pacientes que tuvieron ese efecto adverso concreto respecto al total de pacientes que presentaron algún efecto adverso. 8 de los 30 pacientes tuvieron más de 1 síntoma.</i></p> <p><i>DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%</i></p>			



**Figura 11.** Efectividad a lo largo de los años de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, levofloxacino y amoxicilina



*Histograma de la efectividad y el uso de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, levofloxacino y amoxicilina. Los % representan el éxito erradicador por intención de tratar y las cifras en blanco el número de tratamientos pautados por año.*

#### 5.2.4. TERAPIA TRIPLE CON LEVOFLOXACINO Y CLARITROMICINA

##### Datos demográficos

Se incluyeron 24 casos del esquema triple con IBP, LEV y CLA, con una edad media de 55 ( $\pm 14$ ) años y de los cuales el 75% (IC95% = 58-92) fueron mujeres. El resto de datos demográficos se recogen en la [tabla 21](#).

##### Usos

De los 24 tratamientos, 17 casos fueron rescates de segunda línea, 4 de tercera línea, 2 de cuarta línea y uno de quinta línea.

Esta combinación de fármacos se utilizó desde el año 2004 hasta el 2015, siendo todos los casos pacientes alérgicos a penicilina. El número máximo de prescripciones por año fue de 4 (año 2005).

No hubo variaciones en la duración del tratamiento (10 días) ni en el IBP utilizado (omeprazol 20 mg/12h). Respecto a la dosis de LEV, hasta el año 2012 se pautó 500 mg/12 h (n = 19) y a partir del año 2013, 500 mg/24h (n = 5).

##### Efectividad

La efectividad por ITT del conjunto de los 24 tratamientos fue del 63% (IC95% = 43-82). La efectividad por ITT en segunda línea fue del 65% (IC95% = 42-87). La efectividad en el resto de líneas se muestra en la [tabla 21](#).

## Cumplimiento y efectos adversos

En el 92% (IC95% = 81-100) casos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado. Uno de los dos pacientes no cumplidores erradicó la infección. La ausencia de grupos comparables impide subanalizar la efectividad en base al cumplimiento.

El 58% (IC95% = 38-78) de los pacientes que recibieron el esquema triple con IBP, LEV y CLA tuvieron al menos un efecto adverso, con una media de 1,6 ( $\pm 0,6$ ) por paciente sintomático. De los pacientes que presentaron efectos adversos, más de la mitad tuvieron síntomas osteomusculares y/o tendinosos. La [tabla 23](#) recoge el resto de efectos adversos. No hubo ningún efecto adverso grave.

<b>Tabla 21. Datos demográficos de los casos tratados con terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y claritromicina (N = 24)</b>				
		n	%	IC95%
Sexo	Mujer	18	75	58-92
	Hombre	6	25	8-42
Edad media ( $\pm$ DE)		55 años		$\pm 14$ años
Tabaco (*)	No fumadores	19	79	63-95
	Fumadores	5	21	5-37
Alergias	Penicilina	24	100	NA
Lesión	Desconocido	20	83	68-98
	Úlcera	3	13	0-26
	Gastritis	1	4	0,1-21
	Linfoma MALT	0	0	NA
<i>DE: desviación estándar, IC95%: intervalo de confianza al 95%</i>				

**Tabla 22.** Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y claritromicina

	PP (%)	IC95%	ITT (%)	IC95%
Efectividad global (N = 24)	64	43-84	63	43-82
Efectividad segunda línea (n = 17)	65	42-87	65	42-87
Efectividad tercera línea (n = 4)	1/3	NA	1/4	NA
Efectividad cuarta línea (n = 2)	2/2	NA	2/2	NA
Efectividad quinta línea (n = 1)	1/1	NA	1/1	NA

IC95%: intervalo de confianza al 95%, ITT: análisis por intención de tratar, NA: no plicable, PP: análisis por protocolo.

**Tabla 23.** Efectos adversos de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y claritromicina (N = 24)

	n	%	IC95%
Presencia de algún efecto adverso	14	58	38-78
Efectos adversos (media $\pm$ DE)		1,6	$\pm$ 0,6
Tipo de efecto adverso	n	%*	IC95%
Osteomusculares y tendinosos	9	64	39-89
Náuseas y/o vómitos	5	36	11-61
Alteración del ritmo intestinal	3	21	0-42
Malestar general y/o astenia	3	21	0-42
Disgeusia	1	7	0,2-34
Candidiasis	1	7	0,2-34

\*Los % representan los pacientes que tuvieron ese efecto adverso concreto respecto al total de pacientes que presentaron algún efecto adverso. 7 de los 14 pacientes tuvieron más de 1 síntoma.

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%

### **5.2.5. TERAPIA CUÁDRUPLE CON RANITIDINA CITRATO DE BISMUTO, TETRACICLINA CLORHIDRATO Y METRONIDAZOL**

#### **Datos demográficos**

Se incluyeron 200 casos del esquema RCB + TET + MTZ, con una edad media de 49 ( $\pm 15$ ) años y de los cuales el 62% (IC95% = 55-69) fueron mujeres. El resto de datos demográficos se recogen en la [tabla 24](#).

#### **Usos**

La terapia RCB + TET + MTZ comenzó a utilizarse en 1999, siendo el tratamiento de rescate mayoritario en el período 2001-2005. A partir del año 2005, el número de terapias triples con LEV superó al de RCB + TET + METZ. Finalmente, en el año 2007 se prescribió el último tratamiento.

De los 200 tratamientos incluidos, 181 casos fueron rescates de segunda línea, 14 de tercera línea, 4 de cuarta línea y uno de quinta línea.

No hubo ninguna variación en el uso de los fármacos que formaron parte de este esquema: en todos los casos la dosis de RCB fue de 400 mg/12h, la de TET de 500 mg/6h, la de MTZ de 250 mg/6h y la duración del tratamiento de 7 días.

#### **Efectividad**

La efectividad por ITT del conjunto de los 200 tratamientos RCB + TET + MTZ fue del 65% (IC95% = 58-71). La efectividad por ITT en segunda línea fue del 65% (IC95% = 58-72), en tercera línea del 64% (IC95% = 39-90) y en cuarta línea se erradicaron 3 de los 4

pacientes tratados. En quinta línea únicamente se prescribió un tratamiento, que resultó fallido. El análisis PP de la efectividad se muestra en la [tabla 25](#).

La efectividad del tratamiento no varió de forma significativa a lo largo de los años en los que se utilizó ( $p = 0,271$ ). La [figura 12](#) muestra la efectividad y el número de tratamientos por año.

### **Cumplimiento y efectos adversos.**

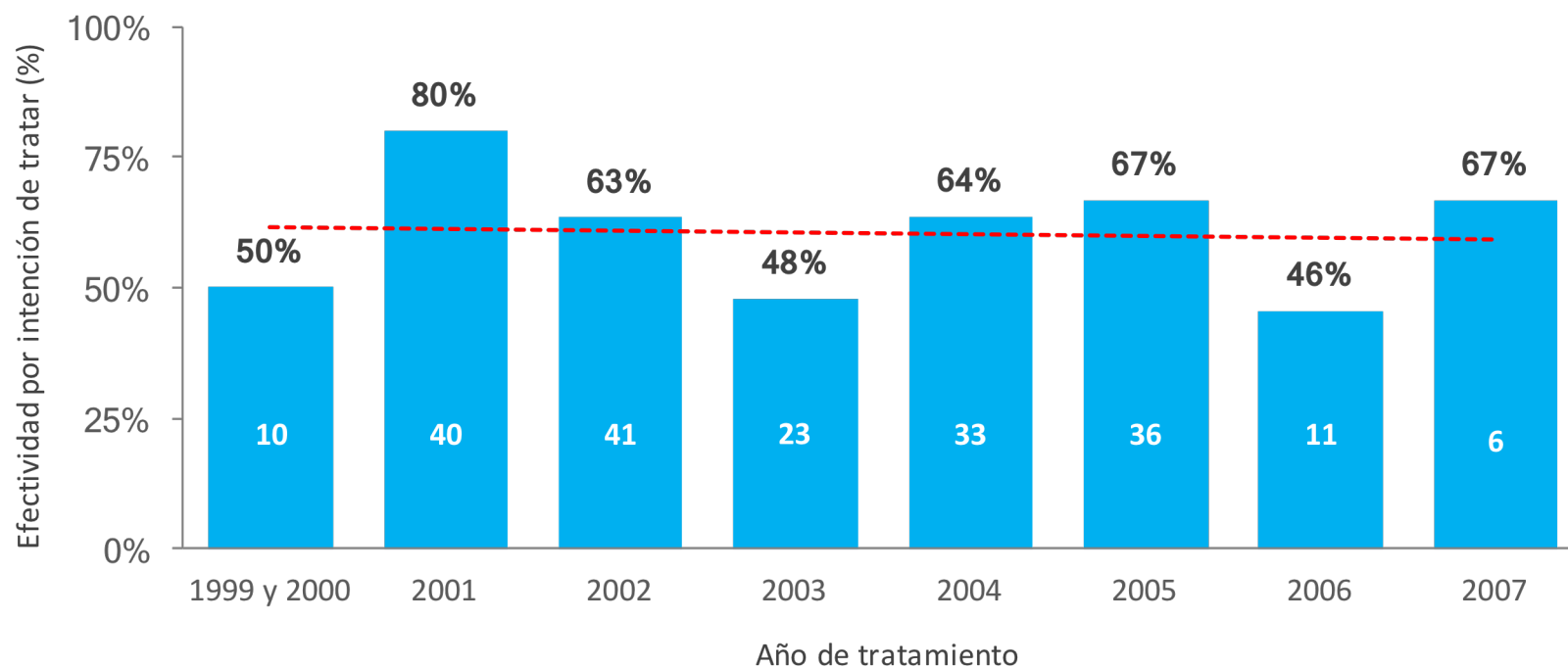
En el 91% (IC95% = 87-95) de casos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado. En ellos la efectividad del tratamiento fue superior, no alcanzándose la significación estadística por el reducido número de pacientes no cumplidores (67% en cumplidores, IC95% = 60-73; 50% en no cumplidores, IC95% = 25-75;  $p = 0,1709$ ).

El 31% (IC95% = 24-37) de los pacientes que recibieron la terapia RCB + TET + MTZ tuvieron al menos un efecto adverso, con una media de 0,5 ( $\pm 0,7$ ) por paciente sintomático. De los pacientes que presentaron efectos adversos, el 46% (IC95% = 33-59) tuvieron diarrea y el 33% (IC95% = 21-45) molestias abdominales. La [tabla 26](#) recoge el resto de efectos adversos. No hubo ningún efecto adverso grave.

<b>Tabla 24. Datos demográficos de los casos tratados con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol (N = 200)</b>				
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>
Sexo	Mujer	123	62	55-69
	Hombre	77	38	31-45
Edad media ( $\pm$ DE)			49 años	$\pm$ 15 años
Tabaco (*)	No fumadores	147	77	71-83
	Fumadores	45	23	17-29
Alergias	No	172	86	81-91
	Penicilina	26	13	8-18
	Quinolonas	1	0,5	0,0-2,8
	Claritromicina	1	0,5	0,0-2,8
Lesión	Desconocido	145	72	66-78
	Úlcera	52	26	20-32
	Linfoma MALT	2	1	0,1-3,6
	Gastritis	1	0,5	0,0-2,8
* No disponible en n = 8				
DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%				

<b>Tabla 25. Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol</b>				
	<b>PP</b>	<b>IC95%</b>	<b>ITT</b>	<b>IC95%</b>
Efectividad global (N = 200)	67	60-73	65	58-71
Efectividad segunda línea (n = 181)	67	60-74	65	58-72
Efectividad tercera línea (n = 14)	62	35-88	64	39-89
Efectividad cuarta línea (n = 4)	3/4	NA	3/4	NA
Efectividad quinta línea (n = 1)	0/1	NA	0/1	NA
IC95%: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; NA: no aplicable; PP: análisis por protocolo				

**Figura 12.** Efectividad a lo largo de los años de la terapia con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol



*Histograma de la efectividad y el uso de la terapia con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol. Los porcentajes representan el éxito erradicador por intención de tratar y las cifras en blanco el número de tratamientos pautados por año. En 1999 se pautó únicamente un tratamiento, que resultó efectivo. En el gráfico de barras se representa junto con los 9 tratamientos pautados en el año 2000. En rojo se muestra la línea de tendencia de la efectividad por intención de tratar durante el tiempo de uso de este tratamiento.*



**Tabla 26.** Efectos adversos de la terapia con ranitidina citrato de bismuto, tetraciclina clorhidrato y metronidazol (N= 200)

	n	%	IC95%
Presencia de algún efecto adverso	62	31	24-37
Efectos adversos (media $\pm$ DE)		0,5	$\pm$ 0,8
	n	%*	IC95%
Náuseas y/o vómitos	28	46	33-59
Dolor abdominal	20	33	21-45
Alteración del ritmo intestinal	13	21	11-32
Malestar general y/o astenia	13	21	11-31
Síntomas cutáneos	10	16	7-26
Cefalea y/o mareo	5	8	1-15
Disgeusia	2	3,2	0,4-11
Síntomas osteomusculares y tendinosos	2	3,2	0,4-11
Síntomas esofágicos	1	1,6	0,0-8,7
Candidiasis	1	1,6	0,0-8,7
<p><i>*Los % representan los pacientes que tuvieron ese efecto adverso concreto respecto al total de pacientes que presentaron algún efecto adverso. 27 de los 61 pacientes tuvieron más de un síntoma.</i></p> <p><i>DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%</i></p>			

## 5.2.6. TERAPIA CUÁDRUPLE CLÁSICA CON BISMUTO

### Datos demográficos

Se incluyeron 169 casos del esquema cuádruple clásica con BIS, con una edad media de 52 ( $\pm 15$ ) años y de los cuales el 63% (IC95% = 55-70) fueron mujeres. El resto de datos demográficos se recogen en la [tabla 27](#).

### Usos

La terapia cuádruple clásica con BIS se utilizó durante el año 2001 y a partir del año 2007. Desde el año 2002 al 2006 su uso fue anecdótico, ya que como tratamiento de rescate se empleaba el esquema RCB + BIS + TET + MTZ. En 2016 la terapia cuádruple clásica con BIS dejó de utilizarse debido a la comercialización de *Pylera*®.

De los 169 tratamientos, 66 casos fueron rescates de segunda línea, 96 de tercera línea, 6 de cuarta línea y uno de quinta línea.

Hubo variaciones en la posología de todos los antimicrobianos:

- Se utilizaron las tetraciclinas tetraciclina clorhidrato (TET) a dosis de 500 mg/6h y doxiciclina (DOX) a dosis de 100 mg/12h. DOX comenzó a prescribirse en el año 2012, momento a partir del cual la elección del tipo de tetraciclina dependió de la disponibilidad en el mercado español de la TET.
- La posología del BIS fue de 120 mg/6h hasta el año 2012. A lo largo de los años 2012 y 2013 se cambió progresivamente a 240 mg/12h, dosis que se mantuvo hasta 2016.
- La dosis de MTZ utilizada hasta finales de 2011 fue de 250 mg/6 h, cambiándose en el año 2012 a 500 mg/8h. No hubo un período de solapamiento entre las dos posologías de MTZ.

La duración de los tratamientos fue de 7 días en el 44% (IC95% = 37-51) de casos, 10 días en el 37% (IC95% = 30-44) y 14 días en el 19% (IC95% = 13-25). La duración de 7 días se empleó hasta 2012, momento en el que se aumentó a 10 días. Las terapias de 14 días comenzaron a prescribirse en 2014.

Respecto a los IBP, se utilizó omeprazol 20 mg/12h en el 98% (IC95% = 96-100) de los casos. Esomeprazol 40 mg/12h se prescribió únicamente en 4 pacientes.

La [figura 13](#) muestra las variaciones de las posologías de todos los antimicrobianos a lo largo del tiempo. La [tabla 28](#) muestra las frecuencias absolutas y relativas de cada una de las variantes mencionadas.

## Efectividad

La efectividad por ITT del conjunto de los 169 tratamientos cuádruplos clásicos con BIS fue del 76% (IC95% = 70-82). La efectividad por ITT en segunda línea fue del 71% (IC95% = 60-82), en tercera línea del 81% (IC95% = 73-89) y en cuarta línea del 50% (IC95% = 10-90). En quinta línea únicamente se prescribió un tratamiento, que fue efectivo. El análisis PP de la efectividad se muestra en la [tabla 29](#).

La efectividad de los rescates de tercera línea superó en un 10% a la de los rescates de segunda línea. Si bien estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p = 0,1389$ ), se compararon ambos grupos: la mayoría de rescates de segunda línea (56/66) se administraron antes de la primera mitad del año 2012, por lo que la duración de estos tratamientos fue de 7 días, la dosis de BIS 120 mg/6h, la de MTZ 250 mg/6h y en más del 90% de estos casos se utilizó TET. Por el contrario, en los rescates de tercera línea la duración de los tratamientos fue superior, las dosis acumuladas de MTZ fueron mayores,

el BIS se administró en dosis de 240 mg/12h y en más de un tercio de los casos la tetraciclina utilizada fue DOX. La [tabla 30](#) muestra las cifras exactas de ambos grupos.

Los tratamientos con duraciones de 10 o más días fueron significativamente más efectivos que los tratamientos de 7 días (82%, IC95% = 74-90 vs 69%, IC95% = 50-80;  $p = 0,0492$ ). No se encontraron diferencias de efectividad significativas entre los tratamientos de 10 y 14 días ( $p = 0,7211$ ). En la [tabla 31](#) se muestra la efectividad en función de la duración del tratamiento, sin tener en cuenta otros factores.

Respecto al tipo de tetraciclina, la efectividad de los casos que emplearon DOX fue superior a los que emplearon TET, pero no se alcanzó la significación estadística (84% por ITT, IC95% = 73-95 vs 74%, IC95% = 66-81;  $p = 0,1791$ ).

Respecto a la forma de administración del BIS, la efectividad de las pautas de 240 mg/12h fue significativamente superior que las pautas de 120 mg/6h (análisis por ITT: 86%, IC95% = 77-95 vs 71%, IC95% = 63-80;  $p = 0,0298$ ).

Respecto a la posología del MTZ, la efectividad de los tratamientos con dosis de 500 mg/8h fue significativamente superior a la de los tratamientos con dosis de 250 mg/6h (análisis por ITT: 87%, IC95% = 79-97 vs 69%, IC95% = 60-78;  $p = 0,0057$ ).

La ausencia de grupos comparables por dosis o tipo de IBP impidió subanalizar la efectividad en base a estos factores.

En el análisis de datos se identificaron dos variantes de tratamiento cuádruple clásico con BIS diferentes y bien definidas, con duraciones y posologías de tetraciclinas, BIS y MTZ distintas. El momento de cambio de una variante a otra fue en torno al año 2012, por lo que se dividió la muestra tomando como punto de corte este año y se realizó un análisis comparativo entre ambos grupos:

- Desde el año 2001 al 2011 (ambos incluidos) se prescribieron un total de 99 tratamientos cuádruples clásicos con BIS, 54 de los cuales fueron en segunda línea, 44 en tercera línea y uno en cuarta línea. En todos los tratamientos la posología de MTZ fue 250 mg/6h, la de BIS 120 mg/6h y la única tetraciclina utilizada fue TET. En el 76% (IC95% = 68-84) de casos la duración fue de 7 días y en el 24% (IC95% = 16-32) de 10 días. La efectividad del conjunto de tratamientos fue del 66% (IC95% = 56-75) en el análisis PP y del 69% (IC95% = 60-78) en el análisis por ITT. La efectividad por ITT en segunda línea fue de 67% (IC95% = 54-79) y en tercera línea del 73% (IC95% = 60-86). No hubo diferencias de efectividad entre los tratamientos de 7 y 10 días ( $p = 0,8550$ ).
- Entre los años 2012 y 2016, se pautaron 70 tratamientos cuádruples clásicos con BIS, 12 de los cuales fueron rescates en segunda línea, 52 en tercera línea, 5 en cuarta línea y uno en quinta línea. En todos los casos la dosis de MTZ fue de 500 mg/8h. En el 83% (IC95% = 74-92) la dosis de BIS fue de 240 mg/12h. En el 63% (IC95% = 49-77) de las pautas se utilizó DOX. No se prescribió ningún tratamiento de 7 días: en el 54% (IC95% = 42-66) la duración fue de 10 días y en el 46% (IC95% = 34-58) de 14 días. El éxito erradicador global fue del 87% (IC95% = 79-95), tanto PP como por ITT. La efectividad en segunda línea fue del 92% (11/12), en tercera línea del 89% (IC95% = 80-97), en cuarta línea se erradicaron 3 de los 5 casos tratados y en quinta línea el único tratamiento pautado fue efectivo. No se encontraron diferencias de efectividad significativas entre las pautas de 10 d y de 14 d (90%, IC95% = 80-99 vs 84%, IC95% = 72-97;  $p = 0,528$ ). La efectividad de los tratamientos en los que se utilizó TET fue ligeramente superior a los casos con DOX, sin alcanzar la significación estadística (92%, IC95% = 75-99 vs 84%, IC95% = 73-95;  $p = 0,3254$ ).

- La efectividad de la variante de la terapia cuádruple clásica utilizada a partir del año 2012 fue significativamente superior a la de la variante utilizada antes del año 2012 ( $p = 0,0068$ ). La [tabla 32](#) resume las posologías de ambas variantes de la terapia cuádruple clásica con BIS y su efectividad por ITT.

### **Cumplimiento y efectos adversos**

En el 97% (IC95% = 94-100) de casos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado. En ellos la efectividad del tratamiento fue superior, sin alcanzar la significación estadística por el reducido número de pacientes no cumplidores.

El 24% (IC95% = 18-30) de los pacientes que recibieron tratamiento cuádruple clásico con BIS tuvieron al menos un efecto adverso, con una media de 1,4 ( $\pm 0,6$ ) por paciente sintomático. De los pacientes que presentaron efectos adversos, el 37% (IC95% = 22-52) tuvieron dolor abdominal y el 34% (IC95% = 20-49) Náuseas o vómitos. La [tabla 33](#) recoge el resto de síntomas. No hubo ningún efecto adverso grave.

No hubo diferencias significativas respecto al número de efectos adversos entre la variante de tratamiento anterior al año 2012 y la posterior a 2012 (22%, IC95% = 14-31 vs 27%, IC95% = 17-37;  $p = 0,4552$ ).

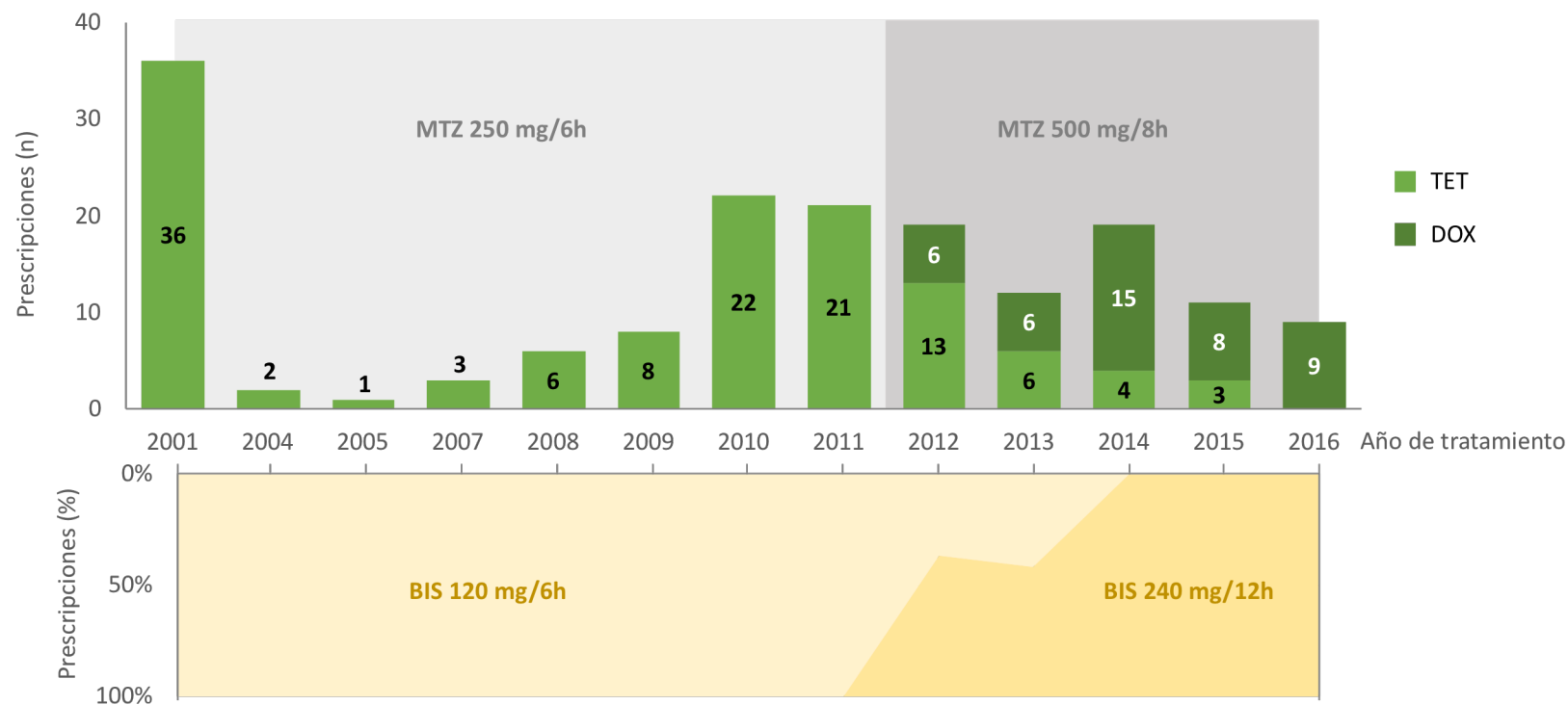
**Tabla 27.** Datos demográficos de los casos tratados con terapia cuádruple clásica con bismuto (N = 169)

		n	%	IC95%
Sexo	Mujer	107	63	55-70
	Hombre	62	37	30-44
Edad media ( $\pm$ DE)			52 años	$\pm$ 13 años
Tabaco (*)	No fumadores	89	75	67-83
	Fumadores	29	25	17-33
Alergias	No	164	97	94-100
	Penicilina	5	3	0-6
Lesión	Desconocido	139	81	75-87
	Úlcera	27	17	11-23
	Gastritis	3	2	0-5
	Linfoma MALT	0	0	NA

\* No disponible en n = 51

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%; NA: no aplicable

**Figura 13.** Variaciones a lo largo de los años en el tipo de tetraciclina y en las posologías del bismuto y el metronidazol utilizados en la terapia cuádruple clásica con bismuto



En la mitad superior de la imagen se muestra el histograma del uso de la tetraciclina 500 mg/6h (verde claro) y la doxiciclina 100 mg/12h (verde oscuro) a lo largo de los años. Las cifras del interior de las barras representan el número de casos con cada tipo de tetraciclina. El color del fondo del histograma representa el uso del metronidazol en formato de gráfico de áreas apiladas: en gris claro la dosis de metronidazol 250 mg/6h y en gris oscuro la dosis de 500 mg/8h. En la mitad inferior de la imagen se muestra el uso de las sales de bismuto en formato de gráfico de áreas apiladas. En amarillo claro la dosis de bismuto 120 mg/6h, en amarillo oscuro la dosis de 240 mg/12h. BIS: bismuto, DOX: doxiciclina, MTZ: metronidazol, TET: clorhidrato de tetraciclina.



**Tabla 28.** Variaciones de posologías y duraciones del tratamiento cuádruple clásico con bismuto

	n	%	IC95%
<b>Dosis de sales de bismuto</b>			
120 mg/6h	111	66	59-73
240 mg/12h	58	34	27-41
<b>Tipo de tetraciclina</b>			
Tetraciclina clorhidrato 500 mg/6h	125	74	67-81
Doxiciclina 100 mg/12h	44	26	19-33
<b>Dosis de metronidazol</b>			
250 mg/6h	99	59	52-66
500 mg/8h	70	41	34-48
<b>Duración</b>			
7 d	75	44	37-51
10 d	62	37	30-44
14 d	32	19	13-25
<b>Tipo y dosis de IBP</b>			
Omeprazol 20 mg/12h	165	98	96-100
Esomeprazol 40 mg/12h	4	2	1-6
<i>IBP: inhibidor de la bomba de protones; IC95: intervalo de confianza al 95%; NA: no aplicable</i>			

**Tabla 29.** Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia cuádruple clásica con bismuto

	PP	IC95%	ITT	IC95%
Efectividad global (N = 169)	77	71-83	76	70-82
Efectividad segunda línea (n = 66)	73	62-84	71	60-82
Efectividad tercera línea (n = 96)	81	73-89	81	73-89
Efectividad cuarta línea (n = 6)	50	10-90	50	10-90
Efectividad quinta línea (n = 1)	1/1	NA	1/1	NA
<i>IC95: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; PP: análisis por protocolo; NA: no aplicable</i>				

**Tabla 30.** Diferencias en la composición del tratamiento cuádruple clásico con bismuto en las líneas de rescate 2 y 3

	segunda línea (n = 66)			tercera línea (n = 96)		
	n	%	IC95%	n	%	IC95%
<b>Tetraciclina</b>						
TET	61	92	85-99	63	66	57-75
DOX	5	8	1-15	33	34	25-43
<b>Dosis de BIS</b>						
120 mg/6h	57	86	78-94	53	55	45-65
240 mg/12h	9	14	6-22	43	45	35-55
<b>Dosis de MTZ</b>						
250 mg/6h	54	82	73-91	44	46	36-56
500 mg/8h	12	18	9-27	52	54	44-64
<b>Duración</b>						
7 d	54	82	73-91	21	22	14-30
10 d	8	12	4-20	52	54	44-64
14 d	4	6	0-12	23	24	16-33
<b>Año</b>						
2001-2011	54	82	73-91	44	46	36-56
2012-2016	12	18	9-27	52	54	44-64

BIS: bismuto, DOX: doxiciclina, IC95%: intervalo de confianza al 95%, MTZ: metronidazol, TET: tetraciclina clorhidrato.

**Tabla 31.** Efectividad de la terapia cuádruple clásica con bismuto según el tiempo de tratamiento, sin tener en cuenta otros factores

	n	PP	IC95%	ITT	IC95%
7d	75	70	59-81	69	59-79
10d	62	81	71-91	81	71-91
14d	32	84	71-97	84	71-97
10d + 14d	94	82	74-90	82	74-90

IC95%: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; PP: análisis por protocolo.

<b>Tabla 32. Esquemas de tratamiento cuádruple clásico con bismuto más utilizados en cada período</b>		
	<b>2001-2011 (N = 99)</b>	<b>2012-2016 (N = 70)</b>
Tipo de tetraciclina	TET	TET o DOX
Dosis de bismuto	120 mg/6h	240 mg/12h
Dosis de metronidazol	250 mg/6h	500 mg/8h
Duración	7d	10d o 14d
Dosis de omeprazol	20 mg/12h	20 mg/12h
Efectividad por ITT (%; IC95%)	69 (60-78)	87 (79-95)
<i>DOX: doxiciclina; ITT: análisis por intención de tratar; TET: tetraciclina clorhidrato.</i>		

Tabla 33. Efectividad de la terapia cuádruple clásica con bismuto según el tipo de tetraciclina utilizada			
	Efectividad ITT = PP (%)	IC95%	Comparación (p)
Tetraciclina clorhidrato (n = 26)	92	75-99	0,3254
Doxiciclina (n = 44)	84	73-95	
Los datos corresponden a los 70 pacientes tratados en el período 2012-2016, con dosis de bismuto de 240 mg/12h, metronidazol 500 mg/8h y duraciones de 10-14 días.			
ITT: por intención de tratar; PP: por protocolo.			

**Tabla 34. Efectos adversos de la terapia cuádruple clásica con bismuto**

	n	%	IC95%
Presencia de algún efecto adverso	41	24	18-30
Efectos adversos (media $\pm$ DE)		1,4	$\pm$ 0,6
Tipo de efecto adverso	n	%*	IC95%
Dolor abdominal	15	37	22-52
Náuseas y/o vómitos	14	34	20-49
Alteración del ritmo intestinal	9	22	9-35
Osteomusculares y tendinosos	6	15	4-26
Síntomas esofágicos	5	12	2-22
Síntomas cutáneos	4	10	1-29
Fiebre	1	2	0,1-13
Cefalea y/o mareo	1	2	0,1-13
Malestar general y/o astenia	1	2	0,1-13
Disgeusia	1	2	0,1-13
Candidiasis	1	2	0,1-13
<p><i>*Los % representan los pacientes que tuvieron ese efecto adverso concreto respecto al total de pacientes que presentaron algún efecto adverso. 15 de los 41 pacientes tuvieron más de 1 síntoma. DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%</i></p>			

### 5.2.7. TERAPIA CUÁDRUPLE CON *PYLERA*®

#### Datos demográficos

Se incluyeron 70 casos del esquema IBP + *Pylera*®, con una edad media de 52 ( $\pm 16$ ) años y de los cuales el 69% (IC95% = 58-80) fueron mujeres. El resto de datos demográficos se recogen en la [tabla 34](#).

#### Usos

De los 70 tratamientos, 29 casos fueron rescates de segunda línea, 31 de tercera línea, 8 de cuarta línea y 2 de quinta línea.

Esta combinación de fármacos comenzó a utilizarse en el tercer trimestre del año 2016. Dado que el análisis de datos se realizó en marzo de 2018, el único año completo en el que se prescribió *Pylera*® fue 2017. Durante los 19 meses de experiencia con este fármaco no hubo variaciones en la duración del tratamiento (10 días en todos los casos) ni en la posología de los antibióticos (3 cápsulas de *Pylera*® cada 6 h, después de las comidas). Respecto al tipo y la dosis de IBP, en el 50% (IC95% = 38-62) de los casos se utilizó omeprazol 20 mg/12h y en el 43% (IC95% = 31-55) esomeprazol 40 mg/12h. Solo en 5 casos se empleó omeprazol a dosis de 40 mg/12h.

#### Efectividad

La efectividad por ITT del conjunto de los 70 tratamientos IBP + *Pylera*® fue del 87% (IC95% = 79-95). La efectividad por ITT en segunda línea fue del 93% (IC95% = 86-100) y en tercera línea del 84% (IC95% = 71-97). En cuarta línea 6 de los 8 tratamientos fueron

efectivos y en quinta línea los 2 tratamientos que se pautaron eliminaron la infección.

El análisis PP de la efectividad se muestra en la [tabla 35](#).

Respecto al IBP, la efectividad del tratamiento fue ligeramente superior en el grupo tratado con esomeprazol, pero las diferencias con el grupo que recibió omeprazol no alcanzaron la significación estadística. La [tabla 36](#) muestra el análisis de la efectividad de la terapia cuádruple con *Pylera*® según el tipo y dosis de IBP.

### **Cumplimiento y efectos adversos**

En el 91% (IC95% = 85-98) de los tratamientos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado. En ellos la efectividad del tratamiento fue superior, sin alcanzar la significación estadística por el reducido número de pacientes no cumplidores (88%, IC95% = 79-96 vs 80%, IC95% = 28-99;  $p = 0,6340$ ).

El 46% (IC95% = 33-57) de los pacientes que recibieron IBP + *Pylera*® tuvieron al menos un efecto adverso, con una media de 1,7 ( $\pm 0,8$ ) por paciente sintomático. El dolor abdominal estuvo presente en más de la mitad de estos pacientes. Las náuseas y la sensación de malestar general fueron los siguientes efectos adversos más frecuentes. En la [tabla 37](#) se muestra la incidencia todos los efectos adversos. No hubo ningún efecto adverso grave.

**Tabla 35.** Datos demográficos de los pacientes tratados con un inhibidor de la bomba de protones y *Pylera*® (N = 70)

		n	%	IC95%
Sexo	Mujeres	48	69	58-80
	Hombre	22	31	20-42
Edad media ( $\pm$ DE)		52 años		$\pm$ 16 años
Tabaco (*)	no fumadores	34	83	72-95
	fumadores	7	17	6-29
Alergias	No	65	93	87-100
	Penicilina	3	4	1-12
	Claritromicina	2	2	0,4-10
Lesión	Desconocido	47	67	56-78
	Úlcera	5	7	2-4
	Gastritis	17	24	14-34
	Linfoma MALT	1	1	0-8
* No disponible en n = 29				

**Tabla 36.** Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones y *Pylera*®

	PP	IC95%	ITT	IC95%
Efectividad global (N = 70)	88	79-96	87	79-95
Efectividad segunda línea (n = 29)	96	91-100	93	86-100
Efectividad tercera línea (n = 31)	82	68-96	84	71-97
Efectividad cuarta línea (n = 8)	71	29-96	75	35-97
Efectividad quinta línea (n = 2)	2/2	NA	2/2	NA
IC95: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; PP: análisis por protocolo.				

**Tabla 37.** Análisis de la efectividad de la terapia cuádruple con *Pylera*® en función del tipo y la dosis del inhibidor de la bomba de protones

	PP	IC95%	p	ITT	IC95%	p
Omeprazol (n = 39)	83	71-95	0,2531	85	73-96	0,4826
Esomeprazol (n = 31)	93	85-100		90	79-100	
Omeprazol 20 mg/12h (n = 35) *	81	67-95	0,2100	82	70-95	0,4120
Esomeprazol 40 mg/12h (n = 30)	93	84-100		89	79-100	

\*Omeprazol 40 mg/12h se utilizó solo en 5 pacientes.

IBP: inhibidor de la bomba de protones; IC95%: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; PP = análisis por protocolo.

**Tabla 38.** Efectos adversos de la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones y *Pylera*®

	n	%	IC95%
Presencia de algún efecto adverso	33	47	35-59
Efectos adversos (media ±DE)		1,7	±0,8
	n	%*	IC95%
Dolor abdominal	17	52	35-69
Malestar general y/o astenia	12	36	20-52
Náuseas y/o vómitos	10	30	14-46
Alteración del ritmo intestinal	5	15	3-27
Cefalea y/o mareo	4	12	1-23
Candidiasis	4	12	1-23
Disgeusia	3	4	1-12
Síntomas esofágicos	1	1	0-8
Síntomas cutáneos	1	1	0-8

\*Los % representan los pacientes que tuvieron ese efecto adverso concreto respecto al total de pacientes que presentaron algún efecto adverso. 15 de los 33 pacientes tuvieron más de 1 síntoma.  
DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%



## 5.2.8. TERAPIA TRIPLE CON RIFABUTINA Y AMOXICILINA

### Datos demográficos

Se incluyeron 128 casos del esquema IBP + RIF + AMO, con una edad media de 50 ( $\pm 13$ ) años y de los cuales el 68% (IC95% = 60-76) fueron mujeres. El resto de datos demográficos se recogen en la [tabla 38](#).

### Usos

De los 128 tratamientos, 64 fueron de tercera línea, 60 de cuarta línea y 4 de quinta línea.

Esta combinación de fármacos se utilizó durante todo el periodo de estudio, con una media de 6,7 ( $\pm 5,5$ ) tratamientos al año. En la [figura 14](#) se muestra el número de tratamientos pautados por trienios.

No hubo variaciones en la posología de los antibióticos. La duración de los tratamientos fue de 10 días en el 65% (IC95% = 57-73) y 14 días en el 35% (IC95% = 27-43). Respecto a los IBP, en el 98% (IC95% = 96-100) de casos se utilizó omeprazol 20 mg/12h.

### Efectividad

La efectividad por ITT del conjunto de los 128 tratamientos IBP + RIF + AMO fue del 56% (IC95% = 47-64). La efectividad por ITT en tercera línea fue del 56% (IC95% = 44-68) y en cuarta línea del 55% (IC95% = 42-68). En quinta línea se pautaron únicamente 4 tratamientos, siendo efectivos 2 de ellos. El análisis PP de todas las líneas se muestran en la [tabla 39](#).

La efectividad del tratamiento no varió de forma significativa a lo largo de los años ( $p = 0,217$ ). La [figura 14](#) muestra la efectividad a lo largo del estudio agrupada por trienios, junto con el número de tratamientos pautados en cada período.

Respecto a la duración, no se encontraron diferencias de efectividad significativas entre los tratamientos de 10 días y los de 14 días (55%, IC95% = 45-66 vs 56%, IC95% = 41-70;  $p = 0,9827$ . Análisis por ITT).

La ausencia de grupos comparables por dosis o tipo de IBP impide subanalizar la efectividad en base a estos factores.

### **Cumplimiento y efectos adversos**

En el 94% (IC95% = 90-98) de los casos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado. La efectividad del tratamiento fue superior en estos casos, sin alcanzar la significación estadística por el reducido número de pacientes no cumplidores (57% en cumplidores, IC95% = 48-66 vs 43% en no cumplidores, IC95% = 6-80;  $p = 0,4697$ ).

El 45% (IC95% = 36-53) de los pacientes que recibieron IBP + RIF + AMO tuvieron al menos un efecto adverso, con una media de 0,7 ( $\pm 1,1$ ) por paciente tratado. Las náuseas, la leucopenia, la astenia y el malestar general fueron los efectos adversos más frecuentes. En la [tabla 40](#) se muestra la incidencia todos los efectos adversos. No hubo ningún efecto adverso grave y todos los casos de leucopenia y trombopenia se resolvieron al finalizar el tratamiento y sin necesidad de tratamiento con factores estimuladores de colonias granulocíticas.

**Tabla 39.** Datos demográficos de los pacientes tratados con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y amoxicilina (N = 128)

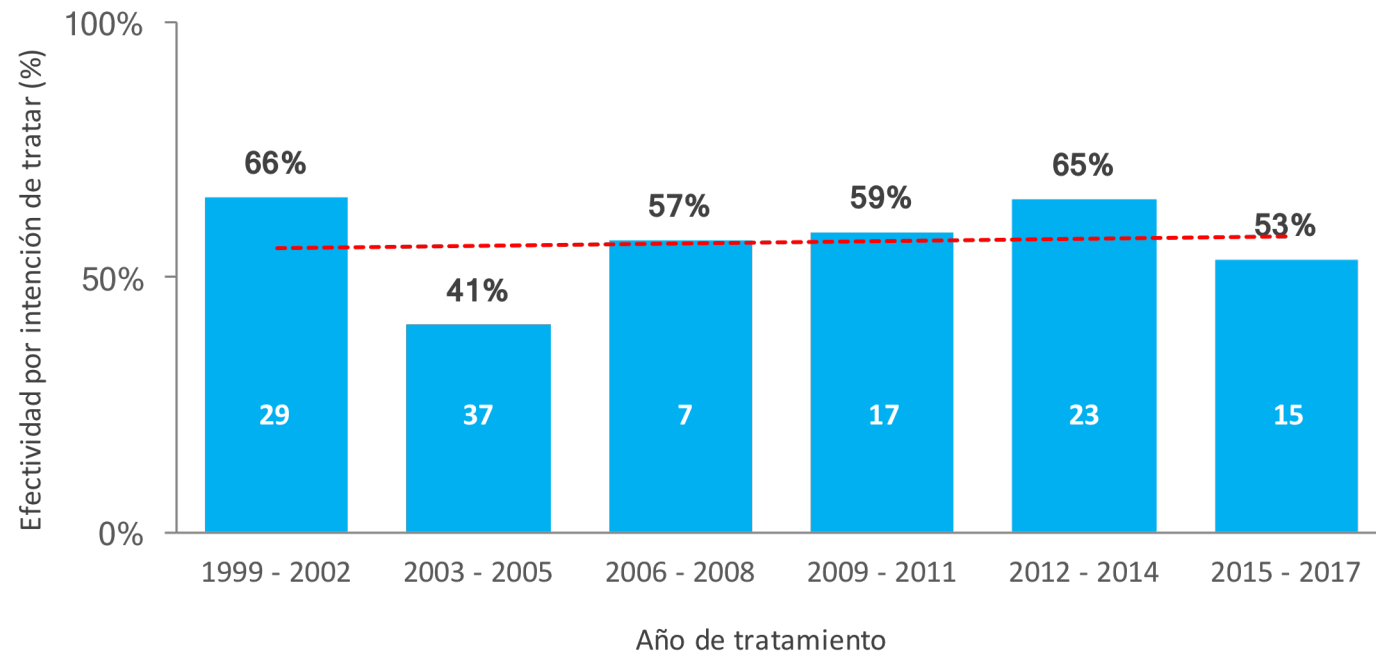
		n	%	IC95%
Sexo	Mujeres	87	68	60-76
	Hombre	41	32	24-42
Edad media ( $\pm$ DE)		50 años		$\pm$ 13 años
Tabaco (*)	no fumadores	72	77	68-86
	fumadores	21	23	14-32
Alergias	No	128	100	NA
Lesión	Desconocido	97	76	69-83
	Úlcera	28	22	15-29
	Gastritis	2	2	0-4
	Linfoma MALT	1	0,8	0,0-4,3
* No disponible en n = 35				

**Tabla 40.** Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y amoxicilina

	PP	IC95%	ITT	IC95%
Efectividad global (N = 128)	57	48-66	56	47-64
Efectividad tercera línea (n = 64)	59	47-71	56	44-68
Efectividad cuarta línea (n = 60)	55	41-68	55	42-68
Efectividad quinta línea (n = 4)	50	1-99	50	1-99

IC95: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; PP: análisis por protocolo.

**Figura 14.** Efectividad a lo largo de los años de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y amoxicilina



*Histograma de la efectividad de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y amoxicilina. Los porcentajes representan el éxito erradicador por intención de tratar y las cifras en blanco el número de tratamientos pautados por trienio. En rojo se muestra la línea de tendencia de la efectividad por intención de tratar a lo largo del periodo estudiado.*

**Tabla 41. Efectos adversos de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y amoxicilina**

	n	%	IC95%
Presencia de algún efecto adverso	57	45	36-53
Efectos adversos (media $\pm$ DE)		0,8	$\pm$ 1,1
	n	%*	IC95%
Náuseas y/o vómitos	12	21	10-32
Leucopenia	12	21	10-32
Malestar general y/o astenia	12	21	10-32
Síntomas osteomusculares y tendinosos	10	18	8-27
Cefalea y/o mareo	9	16	7-26
Dolor abdominal	9	16	15-37
Fiebre	8	14	5-23
Síntomas cutáneos	7	12	4-21
Alteración del ritmo intestinal	6	11	3-19
Trombopenia	5	9	2-16
Candidiasis	5	9	2-16
Disgeusia	1	1,8	0-9
<p><i>*Los % representan los pacientes que tuvieron ese efecto adverso concreto respecto al total de pacientes que presentaron algún efecto adverso. 25 de los 57 pacientes tuvieron más de 1 síntoma.</i></p> <p><i>DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%</i></p>			

### 5.2.9. TERAPIA TRIPLE CON RIFABUTINA Y CLARITROMICINA

#### Datos demográficos

Se incluyeron 16 casos del esquema triple con IBP, RIF y CLA, con una edad media de 53 ( $\pm 12$ ) años y de los cuales el 81% (IC95% = 62-100) fueron mujeres. El resto de datos demográficos se recogen en la [tabla 41](#).

#### Usos

De los 16 tratamientos, 13 fueron rescates de tercera línea y 3 rescates de cuarta línea.

Esta combinación de fármacos se utilizó de 2002 a 2007, exclusivamente en pacientes alérgicos a penicilina en los que habían fracasado previamente dos o tres tratamientos empíricos. El número máximo de tratamientos por año fue de 6 (año 2004).

En el 38% (IC95% = 14-61) de los casos la duración del tratamiento fue de 10 días y en el 62% (IC95% = 39-86) de 14 días. Las dosis de RIF y CLA no variaron. En todos se utilizó omeprazol 20 mg/12h.

#### Efectividad

La efectividad por ITT del conjunto de los 16 casos fue del 31% (IC95% = 9-54) y la efectividad en tercera línea fue del 23% (IC95% = 0-46). En cuarta línea se pautaron únicamente 3 tratamientos, siendo efectivos 2 de ellos. El análisis PP de la efectividad se muestra en la [tabla 42](#).

No se encontraron diferencias de efectividad significativas ( $p = 0,9827$ ) entre los tratamientos de 10 días (2/6) y los de 14 días (3/10).

### **Cumplimiento y efectos adversos**

En el 69% (IC95% = 46-92) de los casos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado. Si bien la efectividad parece ser superior en estos casos, no es posible generar un estimador estadístico válido de las diferencias por el reducido número de casos de este esquema (efectividad por ITT: 4/11 en cumplidores, 1/5 en no cumplidores).

El 75% (IC95% = 54-96) de los pacientes que recibieron IBP + RIF + CLA tuvieron al menos un efecto adverso, con una media de 2,7 ( $\pm 1,5$ ) por paciente tratado. La leucopenia, la fiebre sin foco, los síntomas osteomusculares y la diarrea fueron los efectos adversos más frecuentes. En la [tabla 43](#) se muestra la incidencia todos los efectos adversos. No hubo ningún efecto adverso grave y todos los casos de leucopenia y trombopenia se resolvieron al finalizar el tratamiento.

**Tabla 42.** Datos demográficos de los casos tratados con terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y claritromicina (N = 16)

		n	%	IC95%
Sexo	Mujer	13	81	62-100
	Hombre	3	19	0-38
Edad media ( $\pm$ DE)			53 años	$\pm$ 12 años
Tabaco (*)	No fumadores	15	94	70-100
	Fumadores	1	6	0,2-30
Alergias	Penicilina	16	100	NA
Lesión	Desconocido	12	75	54-96
	Úlcera	4	25	4-52

*DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%; NA: no aplicable.*

**Tabla 43.** Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y claritromicina

	PP	IC95%	ITT	IC95%
Efectividad global (N = 16)	36	8-65	31	9-54
Efectividad tercera línea (n = 13)	33	3-64	23	0-46
Efectividad cuarta línea (n = 3)	1/2	NA	2/3	NA

*IC95%: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; NA: no aplicable; PP: análisis por protocolo.*



**Tabla 44.** Efectos adversos en la terapia con un inhibidor de la bomba de protones, rifabutina y claritromicina

	n	%	IC95%
Presencia de algún efecto adverso	12	75	54-96
Efectos adversos (media $\pm$ DE)		2,7	$\pm$ 1,5
	n	%*	IC95%
Leucopenia	5	42	14-70
Fiebre	5	42	14-70
Síntomas osteomusculares y tendinosos	5	42	14-70
Alteración del ritmo intestinal	5	42	14-70
Síntomas cutáneos	4	33	6-60
Malestar general y/o astenia	3	25	1-49
Náuseas y/o vómitos	2	17	2-48
Trombopenia	2	17	2-48
Candidiasis	1	8	0,2-38
<p><i>*Los % representan los pacientes que tuvieron ese efecto adverso concreto respecto al total de pacientes que presentaron algún efecto adverso. 9 de los 12 pacientes tuvieron más de 1 síntoma.</i></p> <p><i>DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%; NA: no aplicable.</i></p>			

## 5.2.10. TERAPIA CUÁDRUPLE CONCOMITANTE

### Datos demográficos

Se incluyeron 15 casos del esquema IBP + CLA + AMO + MTZ, con una edad media de 53 ( $\pm 12$ ) años, de los cuales el 53% (IC95% = 28-78) fueron mujeres. El resto de datos demográficos se recogen en la [tabla 44](#).

### Usos

De los 15 tratamientos, 2 fueron rescates de segunda línea, uno de cuarta línea, 9 de quinta línea y 3 de sexta línea.

Esta combinación de fármacos se utilizó de 2011 a 2016, exclusivamente en pacientes en los que se sospechaba que no habían recibido previamente una línea basada en CLA óptima. El número máximo de tratamientos por año fue de 6 (año 2013).

Las posologías de los antibióticos no variaron. En el 80% (IC95% = 60-100) de los casos la duración del tratamiento fue de 14 días y en el 20% (IC95% = 0-40) de 10 días. En el 67% (IC95% = 43-91) de tratamientos se empleó esomeprazol 40 mg/12h y en el 33% (IC95% = 9-57) omeprazol 20 mg/12h.

### Efectividad

La efectividad por ITT y PP del conjunto de los 15 tratamientos fue del 53% (IC95% = 28-79). La efectividad por línea de tratamiento se muestra en la [tabla 45](#). No se encontraron diferencias significativas de efectividad entre los tratamientos de 10 y 14 días ( $p = 0,6164$ ) ni entre omeprazol y esomeprazol ( $p = 0,7237$ ).

### **Cumplimiento y efectos adversos**

En todos los casos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado. El 60% (IC95% = 35-85) de los pacientes que recibieron IBP + CLA + AMO + MTZ tuvieron al menos un efecto adverso, con una media de 1,6 ( $\pm 1,5$ ) por paciente tratado. La diarrea fue el efecto adverso más frecuente y en ningún caso fue grave. En la [tabla 46](#) se muestra la incidencia todos los efectos adversos.

**Tabla 45. Datos demográficos de los casos tratados con terapia cuádruple concomitante (N = 15)**

		n	%	IC95%
Sexo	Mujer	8	53	28-78
	Hombre	7	47	22-72
Edad media ( $\pm$ DE)			54 años	$\pm$ 13 años
Tabaco (*)	No fumadores	3	60	14-94
	Fumadores	2	40	5-85
Alergias	No	15	100	NA
Lesión	Desconocido	14	93	68-99
	Linfoma MALT	1	7	0,2-32

\* No disponible en n = 10

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%; NA: no aplicable.

**Tabla 46. Efectividad global y efectividad por línea de tratamiento de la terapia cuádruple concomitante**

	PP = ITT (%)	IC95%
Efectividad global (N = 15)	53	28-79
Efectividad segunda línea (n = 2)	2/2	NA
Efectividad cuarta línea (n = 1)	0/1	NA
Efectividad quinta línea (n = 9)	67	43-91
Efectividad sexta línea (n = 3)	0/3	NA

IC95: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; PP: análisis por protocolo.

<b>Tabla 47. Efectos adversos de la terapia cuádruple concomitante</b>			
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>
Presencia de algún efecto adverso	9	60	35-85
Efectos adversos (media $\pm$ DE)		1,6	$\pm$ 1,5
<b>Tipo de efecto adverso</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>IC95%</b>
Alteración del ritmo intestinal	7	78	57-99
Malestar general y/o astenia	3	33	9-57
Dolor abdominal	2	22	1-43
Síntomas cutáneos	1	11	0,3-48
Náuseas y/o vómitos	1	11	0,3-48
<p><i>*Los % representan los pacientes que tuvieron ese efecto adverso concreto respecto al total de pacientes que presentaron algún efecto adverso. 5 de los 9 pacientes tuvieron más de 1 síntoma. DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%; NA: no aplicable.</i></p>			

### **5.2.11. TERAPIA DUAL**

#### **Datos demográficos**

Se incluyeron 6 casos de terapia dual, con una edad media de 55 ( $\pm 12$ ) años, de los cuales 4 fueron mujeres y 2 hombres. Ningún paciente tenía alergias a antibióticos conocidas y en todos los casos se desconocía la lesión gástrica y el consumo de tabaco.

#### **Usos**

De los 6 tratamientos, 4 fueron rescates de quinta línea y 2 fueron rescates de sexta línea. Este esquema de tratamiento se empleó de forma anecdótica entre los años 2014 y 2017, exclusivamente en pacientes en los que ya habían fracasado al menos 4 líneas previas, incluida una basada en RIF. En todos los casos se pautó amoxicilina 1.000 mg/8 h y esomeprazol 40 mg/8 h durante 14 días.

#### **Efectividad**

La efectividad por ITT y PP del conjunto de los 6 tratamientos fue del 0%.

#### **Cumplimiento y efectos adversos**

En todos los casos el cumplimiento terapéutico se consideró adecuado. Ningún paciente tuvo efectos adversos significativos.

### 5.3. PACIENTES CON ALERGIAS A ANTIBIÓTICOS

#### Uso de los tratamientos de rescate en pacientes alérgicos a antibióticos

Un total de 80 pacientes alérgicos al menos a un antibiótico recibieron tratamiento de rescate para la infección de *H. pylori*, siendo el 93% (IC95% = 87-99) de las alergias a penicilinas. En la [tabla 47](#) se muestran los datos demográficos de esta población.

La primera línea de tratamiento recibida en la mayoría de casos (88%, IC95% = 60-80) había sido una terapia triple con IBP + CLA + MTZ. En la [tabla 46](#) se recogen todos los esquemas de tratamiento de primera línea fallidos.

El 63% (IC95% = 52-73) de los rescates fueron tratamientos de segunda línea, el 26% (IC95% = 17-36) de tercera línea, el 10% (IC95% = 3-17) de cuarta línea y se pautó un único tratamiento en quinta línea.

La media de líneas de tratamiento recibida fue 2,5 ( $\pm 0,7$ ). En comparación con pacientes no alérgicos (2,5  $\pm 0,8$ ), no hubo diferencias estadísticamente significativas en la media de líneas de tratamiento recibidas ( $p = 1,000$ ).

Los esquemas de tratamiento de rescate más utilizados en pacientes alérgicos a penicilinas fueron la terapia cuádruple RCB + TET + MTZ y la terapia triple con IBP + LEV + CLA.

#### Resultados

La efectividad global de los 80 tratamientos fue del 50% (IC95% = 39-61), cifra significativamente menor que la efectividad global de los tratamientos de rescate en los pacientes no alérgicos (75%, IC95% = 72-78;  $p < 0,0001$ ).

Los esquemas de tratamiento más efectivos en pacientes alérgicos a penicilinas fueron la terapia cuádruple clásica con BIS y la terapia cuádruple con *Pylera*®, ambas con una efectividad del 80% (IC95% = 28-99) tanto PP como por ITT. La terapia triple con IBP + LEV + AMO se utilizó en un paciente alérgico a CLA y en otro paciente alérgico a TET, erradicándose la infección en ambos casos. La [tabla 47](#) muestra todos los esquemas de rescate utilizados y su efectividad por ITT.

**Tabla 48. Datos demográficos de los pacientes alérgicos al menos a un antibiótico (N = 80)**

		n	%	IC95%
Sexo	Mujer	61	76	67-85
	Hombre	19	24	60-74
Edad media (±DE)			54 años	±13 años
Tabaco (*)	No fumadores	62	93	87-99
	Fumadores	5	7	1-13
Alergias	Penicilina	75	93	87-99
	Claritromicina	4	5	0-10
	Tetraciclinas	1	1	0-7
Lesión	Desconocido	61	76	67-85
	Úlcera	15	19	10-28
	Gastritis	3	4	1-11
	Linfoma MALT	1	1	0-7

\* No disponible en n = 13.

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%; NA: no aplicable.



**Tabla 49.** Tratamientos de primera línea fallidos en los pacientes con alergias a antibióticos.

Tratamiento de 1ª línea	n	%	IC95%
IBP + CLA + MTZ	70	88	60-80
Cuádruple clásica con BIS	2	2,5	0.3-9
RCB + TET + MTZ	2	2,5	0.3-9
IBP + CLA + AMO *	2	2,5	0.3-9
IBP + BIS + CLA + MTZ	2	2,5	0.3-9
IBP + LEV + AMO #	1	1	0-7
IBP + AMO + MTZ #	1	1	0-7

\* alérgico a tetraciclina.

# alérgicos a claritromicina.

AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, IC95%: intervalo de confianza al 95%, LEV: levofloxacino, MTZ: metronidazo; NA: no aplicable; RCB: ranitidina citrato de bismuto, TET: tetraciclina.

**Tabla 50.** Esquemas de tratamientos de rescate utilizados en pacientes alérgicos a antibióticos (N = 80)

Esquema	ITT (%)	IC95%
Cuádruple con RCB + TET + MTZ (n = 28)	36	18-54
Triple con LEV + CLA (n = 24)	63	44-82
Triple con RIF + CLA (n = 16)	31	8-54
Cuádruple clásica con BIS (n = 5)	4/5	NA
Cuádruple con Pylera® (n = 5)	4/5	NA
Triple con LEV + AMO (n = 2)	2/2	NA

AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, IC95%: intervalo de confianza al 95%, ITT: efectividad por intención de tratar, LEV: levofloxacino, MTZ: metronidazol, NA: no aplicable, RCB: ranitidina citrato de bismuto, RIF: rifabutina, TET: tetraciclina.

## 5.4. Análisis multivariante

Únicamente pudo aplicarse el modelo de regresión logística binaria al esquema IBP + LEV + AMO y al esquema RCB + TET + MTZ, ya que en el resto de tratamientos no se alcanzó un tamaño muestral suficiente.

- En el esquema RCB + TET + MTZ ninguno de los factores evaluados mostró asociación con la efectividad por ITT.
- En el esquema IBP + LEV + AMO los únicos factores que se asociaron significativamente a la efectividad por ITT fueron el cumplimiento (OR = 3,0; IC95% = 1,2-7,4) y la ausencia de hábito tabáquico (OR = 2,1; IC95% = 1,1-4,1). El máximo porcentaje de clasificación correcto de todos los modelos fue inferior al 80% (78,3%).

## 6. Discusión

## 6.1. CARACTERÍSTICAS DE LA CONSULTA MONOGRÁFICA DE *HELICOBACTER*

### *PYLORI*

Este registro sistemático recoge gran parte de la actividad clínica de una consulta monográfica de *H. pylori*, especializada en el manejo de la infección en pacientes complejos y en tratamientos de rescate tras varios fracasos erradicadores. En 2008, Gisbert *et al* [110](#) evaluaron su experiencia con 4 esquemas de tratamiento de rescate administrados durante 10 años a 500 pacientes. Diez años después, este estudio continúa y amplía su labor: evalúa un total de 11 esquemas de tratamiento de rescate administrados a lo largo de 18 años en 1.200 pacientes. Estos datos representan casi dos décadas de experiencia asistencial de excelencia, basada en todo momento en la evidencia científica más actual.

Desde su creación, la consulta monográfica de *H. pylori* ha sido la única con estas características en el área sanitaria 2 de la Comunidad de Madrid. Todo fracaso erradicador que no era asumido en centros de salud por Médicos de Atención Primaria o en centros de especialidades por Gastroenterólogos, se remitía a la consulta especializada del Hospital Universitario de La Princesa para un nuevo tratamiento.

La media de tratamientos de rescate por año fue de 59,5 ( $\pm$  36,9). Esta cifra tan variable refleja las características de la consulta en la que se trataron estos pacientes y no es representativa de la frecuencia de fracasos erradicadores en nuestra población. A lo largo de los años, el flujo de pacientes se vio influenciado por actividades formativas y por las publicaciones de documentos de consenso. Así, el pico de tratamientos del año 2005 (n = 113) coincide con la difusión de las Recomendaciones de la II Conferencia

Española de Consenso [91](#), mientras que el pico de prescripciones del año 2014 (n = 146) coincide con la impartición de cursos formativos a Médicos de Atención Primaria sobre el tratamiento de *H. pylori*, con la organización de programas específicos de información al ciudadano, con la publicación de la III Conferencia Española de Consenso [111](#) y con el inicio del Registro Europeo de *H. pylori*. A todo ello hay que añadir que la agenda estuvo sujeta a horarios de aperturas variables, en el contexto de un Servicio de Gastroenterología del sistema público de salud.

## 6.2. TRATAMIENTO EMPÍRICO

En varios documentos de consenso se recomienda realizar un tratamiento dirigido mediante antibiograma o métodos moleculares después del fracaso de dos tratamientos empíricos [12](#). No obstante, sus ventajas sobre un tercer tratamiento empírico razonado no han sido suficientemente confirmadas, por lo que su indicación y momento de realización continúan siendo controvertidos [112](#). Aunque el cultivo de *H. pylori* y los métodos moleculares de detección de resistencias están disponibles en hospitales de tercer nivel, no es así en centros de menor tamaño y en todo caso son técnicas costosas que requieren someter al paciente a una endoscopia digestiva alta. El cultivo tiene una sensibilidad inferior al 90%, por lo que no siempre permite conocer la susceptibilidad antibiótica. Además, no es excepcional que exista discordancia entre los resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo* [113-115](#), siendo la tasa media de erradicación de las estrategias basadas en el cultivo sólo del 72% [112](#), [116](#). Dos estudios españoles han evaluado el tratamiento de rescate en tercera línea guiado por cultivo y antibiograma, obteniendo unas tasas de erradicación del 67% [115](#) y el 74% [117](#) con terapias cuádruples. Estas cifras

no son superiores a las logradas con la administración empírica de la terapia cuádruple clásica con BIS en el mismo contexto clínico [118](#) y son inferiores a las obtenidas con *Pylera*® en tercera línea [95](#). También se debe tener en cuenta que el antibiograma proporciona información sobre antibióticos que teóricamente ya han sido utilizados en tratamientos previos (CLA, LEV, MTZ) y que, por definición, no deberían repetirse (a excepción del MTZ). Las resistencias a TET, AMO y RIF son excepcionales y su determinación no resultaría coste-efectiva [119](#). Por tanto, la información aportada por el antibiograma tras un segundo o tercer fracaso terapéutico es cuestionable. Respecto a los métodos moleculares, pasan por alto hasta un 10% de resistencias y por el momento no permiten detectar la resistencia al MTZ [119](#). Por todo ello, en nuestro Servicio de Gastroenterología no se emplea el cultivo de *H. pylori* de forma rutinaria y en todos los casos de este registro la susceptibilidad antibiótica de la bacteria era desconocida.

## 6.3. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

### 6.3.1. TERAPIA TRIPLE CON LEVOFLOXACINO Y AMOXICILINA

Históricamente, tras el fracaso de una primera línea de tratamiento basada en CLA se ha recomendado la terapia cuádruple clásica con BIS como rescate. Debido a su complejidad y a la dificultad de acceso a la TET y a las sales de BIS en varios países, la terapia triple con LEV fue ganando protagonismo como segunda línea de elección. En un meta-análisis del año 2013 se comparó la efectividad de ambos tratamientos como rescate en segunda línea, incluyéndose un total de 1.709 pacientes (1.011 tratamientos triples con LEV y 698 terapias cuádruples con BIS) [81](#). La efectividad de la terapia triple con LEV fue superior a la de la cuádruple clásica con BIS (79% vs 70%; OR = 1,43), con una tasa de efectos adversos menor (14% vs 32%; OR 0,3).

**Nuestra experiencia** con la terapia triple con LEV en segunda línea fue de 323 casos, alcanzando una efectividad por ITT y PP del 80% y 81% respectivamente. Estos resultados son superponibles a los del meta-análisis de Marín *et al.* [81](#) y algo superiores a los de la mayor serie española de terapias triple con LEV en segunda línea: un estudio multicéntrico de 1.000 pacientes que obtuvo un éxito erradicador del 73% por ITT con una duración de tratamiento de 10 días [39](#). La gran mayoría de nuestros pacientes (86%) también recibieron la terapia triple con LEV durante 10 días. Las terapias de 7 días (11%) fueron los casos más antiguos, mientras que la duración de 14 días se utilizó solo en 15 pacientes. A pesar de que el tamaño muestral de los subgrupos de 7 y 14 días restó significación a las diferencias, las pautas de 10 o más días fueron más efectivas que las de 7 días, hallazgos en consonancia con la literatura [97-99](#). La efectividad de las pautas de 14 días fue idéntica a la de los tratamientos de 10 días (80%). Teniendo en cuenta que

la prevalencia de resistencia a LEV estimada en nuestro medio es de aproximadamente el 15%, este resultado concuerda con los cálculos de Liao *et al.* según los cuales, prolongar el tratamiento hasta 14 días elimina la infección en  $\geq 90\%$  de casos siempre que la resistencia local a LEV sea inferior al 12% [100](#).

Respecto a la **posología de los fármacos**, en el 88% de los casos se utilizó LEV 500 mg dos veces al día. En el año 2010 se cambió a la dosis de 500 mg una vez al día ante la evidencia de que esta pauta era igual de efectiva y mejor tolerada [120](#), [121](#). Nosotros tampoco encontramos diferencias de efectividad significativas entre ambas dosis de LEV. En cuanto al IBP, en todos los casos se prescribió omeprazol 20 mg dos veces al día, por lo que no pudo evaluarse el efecto que podría tener en la efectividad el uso de dosis altas o de IBP de segunda generación.

En el estudio multicéntrico de 2013 [39](#) se informó de que la efectividad de la terapia triple con LEV se había mantenido estable desde 2006 (76%) a 2011 (81%). Nuestro trabajo reproduce estos resultados y amplía la información hasta el año 2014, momento en el que se sustituyó el esquema triple con LEV y AMO por la terapia cuádruple con BIS, LEV y AMO. En la [figura 10](#) se muestra cómo no hubo modificaciones significativas de efectividad desde el inicio del tratamiento en 2005 (79%) hasta 2014 (75%). Esto apoya la hipótesis de que el incremento de las resistencias a quinolonas por parte de *H. pylori* haya sido menor que el de otros antibióticos en nuestro medio.

Debe destacarse que nuestra incidencia de **efectos adversos** con la terapia triple con LEV (38%) fue superior a la del meta-análisis de Marín *y col.* (14%) [81](#) y a la del estudio multicéntrico de 1.000 pacientes (20%), en el cual participamos [39](#). Probablemente se deba a una mayor rigurosidad por nuestra parte en la anamnesis dirigida sobre los síntomas osteomusculares y tendinosos, efectos adversos característicos de las



quinolonas. A diferencia de otros estudios, en nuestra serie fueron los síntomas más frecuentes, estando presentes en 83 de los 406 pacientes tratados en todas las líneas (38%). Al revisar las historias clínicas se comprobó que bajo el término “síntomas osteomusculares y tendinosos” se habían incluido mialgias leves, mialgias intensas, molestias articulares inespecíficas, artralgias focalizadas, calambres y tendinitis. Es conocido que la intensidad de los efectos adversos depende en gran medida de la vivencia personal del paciente y de la interpretación que haga el clínico en la entrevista. Por otro lado, los estudios tienden a recoger los efectos adversos de forma menos meticulosa que el éxito erradicador, lo que probablemente explica parte de la variabilidad de estos datos. No en vano, en una revisión sistemática y meta-análisis del año 2017 en el que se analizaron los rescates basados en quinolonas, únicamente 5 de los estudios sobre la terapia triple con IBP + LEV + AMO aportaban información suficiente sobre los efectos adversos y la incidencia de los mismos varió del 77% al 0% [101](#). En nuestro caso, ninguno de los efectos adversos fue grave y todos se resolvieron al finalizar el tratamiento.

Como conclusión, la terapia triple con LEV y AMO no supera el 80% de efectividad en ninguna situación, por lo que no puede considerarse un tratamiento de rescate válido.

### 6.3.2. TERAPIA TRIPLE CON MOXIFLOXACINO Y AMOXICILINA

En un intento de mejorar los resultados de la terapia triple con quinolonas, en el año 2013 se sustituyó el LEV por MOX. El cambio se justificó por la buena susceptibilidad *in vitro* de *H. pylori* a este antibiótico [122](#), el aparente menor desarrollo de resistencias bacterianas a MOX en comparación con otras quinolonas [123](#), [124](#) y por la evidencia de que este esquema en primera línea era superior a la terapia triple clásica [125](#). El IBP también se optimizó, sustituyendo el omeprazol de la terapia triple con LEV y AMO por esomeprazol 40 mg dos veces al día. Esta decisión se basó en que el uso de dosis altas de IBP en las terapias triples ha demostrado incrementar la efectividad un 6-12% respecto a las dosis simples [44](#) y en que esomeprazol es el IBP que obtiene mayores tasas de curación en la terapia triple clásica [47](#). La duración del tratamiento se estableció en base a la evidencia de que la terapia triple con LEV y AMO administrada durante 10 días es superior a 7 días [97-99](#) y en que prolongar el tratamiento hasta 14 días mantiene el éxito erradicador por encima del 90% mientras la resistencia local al LEV sea inferior al 12% [100](#), [126](#).

**Nuestra experiencia** con el esquema esomeprazol, MOX y AMO administrado durante 14 días fue de 52 casos. La efectividad en segunda línea con 49 pacientes fue del 86% tanto por ITT como PP. En 3ª línea únicamente hubo 3 tratamientos, que fueron efectivos. Estos resultados son muy similares a los del estudio multicéntrico español que evaluó este tratamiento en 250 pacientes y en el que participamos [102](#). En él se obtuvieron unas tasas de erradicación por ITT y PP del 82% y 86%. Nuestras cifras también coinciden con los datos de un meta-análisis reciente que ha evaluado el uso de las terapias con quinolonas de cuarta generación (MOX, gemifloxacino y sitafloxacino) en el tratamiento de la infección por *H. pylori* [127](#). Se incluyeron 10 estudios europeos y

asiáticos, con un total de 2.198 pacientes (1.107 tratados con LEV como grupo control y 1.091 casos tratados con quinolonas de cuarta generación). La tasa de erradicación agrupada por ITT fue del 75% en el grupo control y del 82% en el grupo de quinolonas de cuarta generación. Se realizó un análisis por subgrupos según la región, identificando una mayor tasa de erradicación agrupada en Europa (89%) que en Asia (77%). Estos datos son coherentes con las mayores prevalencias de resistencia a quinolonas de Oriente [13](#), [35](#), [36](#).

En cuanto a la **seguridad** del tratamiento, el 35% de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso, siendo los más frecuentes las náuseas y la astenia. Esta cifra es similar a la obtenida en la terapia triple con LEV y AMO, pero se debe destacar que ningún paciente tuvo síntomas osteomusculares o tendinosos.

Un aspecto a tener en cuenta en todo tratamiento es el **precio**. Actualmente, el coste de 14 días de tratamiento triple con esomeprazol, MOX y AMO es de 66,26 € (precios por comprimido: MOX 400 mg 2,58 €, AMO 1.000 mg 0,17 €, esomeprazol 40 mg 0,9 €). Esta cantidad es similar al precio de la terapia cuádruple con esomeprazol, BIS, LEV y AMO durante 14 días (67,21 €) y al de la terapia cuádruple con *Pylera*® y omeprazol 20 mg durante 10 días (64,86 €), ambos esquemas de rescate más efectivos.

Integrando toda esta información, se puede concluir que la optimización de los tratamientos triples con quinolonas mediante el uso de MOX y dosis altas de esomeprazol durante 14 días consigue incrementar la tasa de erradicación por encima del 80%, pero sin alcanzar en ningún caso el objetivo del 90%. Todo ello, sumado a la presencia de terapias alternativas más efectivas por precios similares y a la disponibilidad limitada del MOX en las farmacias, desaconseja el uso de este esquema como tratamiento de rescate.

### 6.3.3. TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO, LEVOFLOXACINO Y AMOXICILINA

Ante los resultados insuficientes de la terapia triple con LEV y AMO, en el año 2014 añadimos subcitrato de BIS al tratamiento, generando así un esquema cuádruple. La base teórica fue la acción antibacteriana del BIS y el valor adicional que aporta al permitir superar (al menos parcialmente) las resistencias a CLA [128](#), MTZ [63](#) y LEV [100](#). La experiencia previa con esta terapia se limitaba a estudios asiáticos, no enfocados específicamente a evaluar su uso como tratamiento de segunda línea [100, 129-132](#). En todos los casos la duración del tratamiento fue de 14 días [97-100](#) y la dosis de LEV 500 mg una vez al día [120, 121](#), basándonos en la evidencia que se ha expuesto previamente en los esquemas triples con LEV y MOX. El IBP pautado fue esomeprazol 40 mg cada 12 horas [44, 47](#), aunque 5 pacientes los sustituyeron por omeprazol 40 mg por decisión propia.

Los primeros tratamientos formaron parte del único estudio multicéntrico europeo que ha evaluado la terapia cuádruple con IBP, BIS, LEV y AMO como tratamiento de rescate. En él se incluyeron 200 pacientes y se obtuvo un éxito por ITT y PP del 90% y 91%, respectivamente [64](#). **Nuestra experiencia** en segunda línea a lo largo de 4 años fue de 93 pacientes, obteniendo unos resultados muy similares: la efectividad fue del 88%, tanto PP como por ITT.

Si bien la adición del BIS a la triple terapia con LEV no permite superar por completo la **resistencia al LEV**, sí que aumenta la probabilidad de éxito del tratamiento, tal y como demostraron Liao *et al.* en 2013 [100](#). En su estudio con cepas de *H. pylori* resistentes a LEV, la terapia cuádruple con BIS, LEV y AMO alcanzó una tasa de curación mucho mayor que la terapia triple con LEV y AMO (75% vs 37%). Este incremento de efectividad en cepas resistentes a LEV se atribuye a que están siendo tratadas activamente con BIS,

AMO e IBP durante 14 días, mientras que en la terapia triple únicamente con AMO e IBP. Este trabajo se realizó en Shanghái, región con una tasa de resistencia a quinolonas superior al 32% [133](#). Los autores calcularon los resultados esperables en diferentes escenarios de resistencias utilizando el modelo matemático propuesto por Graham y Shiotany en 2012 [134](#). Concluyeron que la terapia cuádruple con BIS, LEV y AMO administrada durante 14 días puede alcanzar un éxito  $\geq 90\%$  en regiones con tasas de resistencia a quinolonas hasta del 26% [100](#). Teniendo en cuenta que nuestros resultados con este tratamiento se sitúan en el umbral del 90% y que la tasa de resistencia a LEV estimada en nuestro medio es del 15% [16, 37, 38](#), se debería monitorizar estrechamente la efectividad de esta terapia los próximos años, así como actualizar la tasa local de resistencias a quinolonas.

Desde la introducción de este tratamiento cuádruple transcurrieron solo 2 años hasta la comercialización de *Pylera*®, fármaco que empezó a competir como rescate de segunda línea. Este ha sido el motivo de la disminución del uso de la terapia cuádruple con BIS, LEV y AMO y la razón por la que no es posible evaluar si su efectividad ha disminuido en este tiempo ([figura 11](#)).

En lo que respecta a la **seguridad del tratamiento**, los efectos adversos estuvieron presentes en el 26% de pacientes, siendo los más habituales la diarrea y los síntomas osteomusculares y tendinosos. Esta cifra es muy inferior a la incidencia del 46% descrita en el estudio multicéntrico europeo [64](#). De nuevo, ningún efecto adverso fue grave, todos se resolvieron con la finalización del tratamiento y no impactaron en el cumplimiento, que fue del 96%.

Como conclusión, la terapia cuádruple con esomeprazol, BIS, LEV y AMO durante 14 días logra erradicar la infección en segunda línea aproximadamente en el 90% de casos.

Se trata de uno de los tratamientos de rescate de elección, pero su efectividad se debería monitorizar estrechamente los próximos años debido a las estimaciones de efectividad en distintos escenarios de resistencia a quinolonas y a la prevalencia de resistencias a LEV de España.

#### **6.3.4. TERAPIA CUÁDRUPLE CLÁSICA CON BISMUTO**

Respecto a la terapia cuádruple clásica con BIS, nuestra experiencia en segunda línea fue de 66 casos. Los resultados con la variante utilizada hasta el año 2011 fueron equiparables a los resultados del meta-análisis de Marín *et al.* [81](#), con una efectividad del 67% por ITT. No obstante, la tasa de erradicación con las posologías de fármacos utilizadas a partir del año 2012 fue claramente superior, alcanzando un 92% de efectividad por ITT en segunda línea. Si bien el pequeño tamaño muestral ( $n = 12$ ) es una limitación para obtener conclusiones sólidas, se ha de tener en presente que la efectividad de este esquema en tercera línea con 52 casos fue del 89%. En pacientes que únicamente han recibido una primera terapia con CLA, no hay motivo para esperar resultados peores en segunda que en tercera línea. Debido a que el número de casos fue mayor en tercera línea, el esquema de tratamiento cuádruple clásico con BIS se discutirá con detalle en el [apartado 6.4](#).

### 6.3.5. TERAPIA CUÁDRUPLE CON *PYLERA*®

Aunque los primeros resultados con la fórmula galénica en cápsula única son del año 2003 [70, 92](#), no fue hasta 2016 cuando *Pylera*® se comercializó en España. Este esquema de tratamiento introduce varias **diferencias sustanciales respecto a la terapia cuádruple clásica con BIS “convencional”**. En primer lugar, soluciona el problema de disponibilidad de la TET en España y de las sales de BIS en otros países europeos. En segundo lugar, incrementa la dosis diaria de subcitrate de BIS más de tres veces y reduce una cuarta parte la de TET. En tercer lugar, simplifica parcialmente la posología: el tratamiento supone 14 comprimidos al día, pero solo se prescriben dos fármacos (*Pylera*® y el IBP), los cuales se toman a intervalos fijos y con una duración preestablecida de 10 días. En la [tabla 51](#) se contrastan las posologías de *Pylera*® y la terapia cuádruple clásica con BIS utilizada en nuestro centro a partir de 2012.

Recientemente se han comunicado los resultados del primer meta-análisis que evalúa el uso de *Pylera*®, en el que se incluyeron 21 estudios con un total de 2.685 pacientes [95](#). En él se informa de una efectividad global del 90%, no identificándose diferencias estadísticamente significativas entre las distintas líneas de tratamiento: 92%, 91%, 80%, 92% y 81% de efectividad en primera, segunda, tercera, cuarta y quinta líneas respectivamente.

**Nuestra experiencia con *Pylera*®** como tratamiento de rescate fue de 70 pacientes, 29 de ellos en segunda línea, 31 en tercera línea y 10 en líneas posteriores. En todos los casos se pautó *Pylera*® según las recomendaciones de la ficha técnica (3 cápsulas cada 6h, con los alimentos). Respecto al IBP, inicialmente utilizamos esomeprazol 40 mg por extrapolación de las terapias cuádruple concomitante optimizada y cuádruple con BIS,

LEV y AMO. Al ir conociendo los excelentes resultados en práctica clínica real con los IBP de primera generación, se cambió a omeprazol 20 mg dos veces al día.

La tasa de erradicación conjunta de todas las líneas fue del 87% por ITT y del 88% PP. La tasa de erradicación en segunda línea fue del 93% por ITT y del 96% PP y en tercera línea del 84% por ITT y del 82% PP ([tabla 36](#)). Al igual que en el meta-análisis [95](#), no se identificaron diferencias significativas entre los resultados en segunda y tercera línea, si bien se repitió la tendencia a una mayor efectividad en el segundo intento erradicador (93% vs 84%). En cuanto al **tipo de IBP**, en el análisis PP de los subgrupos se identificó una tendencia a mayor efectividad con esomeprazol a dosis altas respecto al omeprazol a dosis estándar, pero no fue estadísticamente significativa. De confirmarse, esta diferencia parecería clínicamente relevante. No obstante, nuestra serie de casos no es comparable al número de pacientes incluidos en el meta-análisis de McNicholl *et al.* [95](#), donde no se encontraron diferencias por tipo ni por dosis de IBP. Adicionalmente, teniendo en cuenta los precios de ambos IBP y la escasa ganancia terapéutica que aportaría el esomeprazol, su uso de forma sistemática con *Pylera*® sería cuestionable desde una perspectiva de coste-efectividad. El papel de los IBP en las terapias que combinan BIS, TET y MTZ se discute con más detalle en los tratamientos de tercera línea ([apartado 6.4](#)). Igualmente, la efectividad de *Pylera*® en cepas resistentes al MTZ, la duración del tratamiento y la incidencia de efectos adversos se comentarán en el [apartado 6.4](#).



<b>Tabla 51. Diferencias de dosis y tiempos de tratamiento entre la terapia cuádruple clásica con bismuto utilizada a partir de 2012 y la terapia cuádruple con <i>Pylera</i>®</b>		
	Cuádruple clásica con bismuto*	<i>Pylera</i> ®
Metronidazol	1.500 mg/24h	1.500 mg/24h
Tetraciclina clorhidrato	2.000 mg/24h	1.500 mg/24h
Subcitrato de Bismuto	480 mg/24h	1.680 mg/24h
Duración del tratamiento	10-14 d	10 d
<p><i>Cada cápsula de Pylera® contiene 140 mg de subcitrato de bismuto, 125 mg de tetraciclina clorhidrato y 125 mg de metronidazol. La pauta de la ficha técnica recomienda administrar 3 cápsulas cada 6 h durante 10 días. Las posologías de la terapia cuádruple clásica con bismuto expuestas en la tabla corresponden a las dosis con las que mejores resultados se obtuvieron en el presente estudio. Se resaltan en negrita las cifras de dosis y tiempos mayores.</i></p>		

### 6.3.6. TERAPIA CUÁDRUPLE CON RANITIDINA CITRATO DE BISMUTO, TETRACICLINA Y METRONIDAZOL

La capacidad de las sales de BIS de permitir superar la resistencia al MTZ empezó a intuirse en estudios de terapias con RCB, CLA y MTZ en primera línea. En ellos se observó que la tasa de erradicación no variaba entre cepas sensibles y cepas resistentes al MTZ <sup>89</sup>. De forma similar, en otros estudios con cepas resistentes a CLA, se comprobó que la combinación de RCB, CLA y MTZ eliminaba la infección en la mayoría de los casos <sup>89</sup>. Dado que las resistencias a MTZ o CLA sí disminuían notablemente el éxito de las terapias triples con IBP, CLA y MTZ, en aquel momento se consideró a la RCB superior a los IBP cuando se utilizaba CLA + MTZ y equivalente cuando se empleaba CLA + AMO <sup>90</sup>. Posteriormente se evaluó el uso de RCB en segunda línea como sustituto del IBP y el BIS en la terapia cuádruple clásica (IBP + BIS + TET + MTZ). En este escenario, la RCB aportaba el beneficio adicional de reducir el número de comprimidos del tratamiento

(de 14 a 10 comprimidos al día). En el año 1999, un estudio aleatorizado con RCB, TET y MTZ demostró incluso mejores resultados que la terapia cuádruple clásica con BIS, si bien las dosis de MTZ que se utilizaron fueron bajas [86](#). Poco después, un estudio multicéntrico español con 150 pacientes constató una efectividad en segunda línea del 70% por ITT [82](#), lo que permitió a la terapia con RCB, BIS y TET situarse como una alternativa válida a la terapia cuádruple clásica con BIS en el II Consenso Español [91](#).

**En nuestro centro** la terapia con RCB, TET y MTZ fue el tratamiento de rescate mayoritario hasta 2005, momento en el que se introdujeron los esquemas con LEV. El último rescate con RCB se pautó en el año 2007, alcanzándose los 200 casos. El 90% de los tratamientos fueron en segunda línea, el 7% en tercera línea y el 3% rescates en líneas posteriores. No hubo ninguna variación en el uso de los fármacos a lo largo de estos años y la duración fue siempre de 7 días ([tabla 3](#)). La efectividad por ITT en segunda línea fue del 65%, cifra que coincide con la del estudio multicéntrico de 2005 [82](#). Adicionalmente, no se identificaron variaciones de la efectividad de este esquema a lo largo del período en el que se utilizó ([figura 12](#)).

Hace más de 10 años que esta terapia no está disponible, pero se le ha de reconocer el papel que desempeñó como tratamiento de rescate y el aprendizaje que se obtuvo de su uso. Conceptos como las propiedades del BIS a la hora de vencer resistencias antibióticas y la importancia relativa de la antisección potente cuando se utiliza la combinación BIS + TET + MTZ, comenzaron con este tratamiento.

## 6.4. TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

### 6.4.1. TERAPIA CUÁDRUPLE CLÁSICA CON BISMUTO

Actualmente, en el subgrupo de pacientes en los que han fracasado una primera línea con CLA y un rescate basado en quinolonas, el tratamiento de tercera línea recomendado es la terapia cuádruple con un IBP, BIS, TET y MTZ, aunque la evidencia que sustenta este abordaje es limitada [10, 12](#). La recomendación se basa en que la terapia cuádruple con BIS evita la re-administración de CLA y LEV, en la práctica ausencia de resistencias a TET y a BIS y en que la potencial resistencia a MTZ puede superarse utilizando dosis altas y tiempos de tratamiento prolongados. La experiencia más amplia con la terapia cuádruple clásica con BIS en tercera línea proviene de un estudio multicéntrico español del año 2013, en el que se trató a 200 pacientes con antecedente de dos fracasados consecutivos a terapias con CLA y LEV [118](#). La tasa de erradicación fue únicamente del 65% tanto en el análisis PP como por ITT, con una incidencia de efectos adversos del 22%. Las posologías de todos los fármacos variaron ampliamente según el centro, al igual que las duraciones de los tratamientos. Si bien en el análisis por subgrupos el éxito erradicador no cambió de forma significativa, este estudio no fue diseñado específicamente para evaluar las diferencias entre posologías y no puede obviarse que las modificaciones de todas estas variables pueden impactar en los resultados del tratamiento. La limitación principal de las revisiones sistemáticas a la hora de evaluar la terapia clásica con BIS es, precisamente, la heterogeneidad de esquemas que se utilizan [81](#): dosis de BIS de 120-600 mg administradas cada 6h/8h/12h, dosis de MTZ de 250-500 mg cada 6h/8h/12h, dosis de TET de 250-500 mg cada 6h/8h/12h,

sustitución de la TET por DOX, duraciones de tratamiento de 7, 10 y 14 días y uso de diferentes tipos y dosis de IBP.

Nuestra experiencia en tercera línea durante los años 2001-2011 fue discretamente mejor que la del estudio multicéntrico mencionado previamente [118](#), obteniendo un éxito erradicador del 73% por ITT. No obstante, los resultados con la variante “optimizada” a partir del año 2012 fueron significativamente superiores, alcanzando una efectividad del 89% por ITT ([tabla 32](#)). Esta cifra se sitúa en el umbral del 90% exigido en la actualidad para considerar un tratamiento adecuado y es una de las más elevadas para un rescate en tercera línea de la literatura. La posología del BIS se cambió de 120 mg cuatro veces al día a 240 mg dos veces al día con la intención de reducir el número de tomas sin disminuir la dosis total diaria de BIS. En cuanto al MTZ, el cambio de 250 mg cuatro veces al día a 500 mg tres veces al día incrementó la dosis diaria de 1.000 mg a 1.500 mg y permitió simplificar el esquema. También a partir del año 2012 dejaron de pautarse tratamientos de 7 días de duración. A continuación se discuten cada uno de los aspectos de este esquema que nos permitieron obtener estos resultados.

En el contexto de un tercer intento erradicador con IBP, BIS, TET y MTZ, la resistencia al MTZ es la única que puede penalizar el resultado del tratamiento. Existen estudios que tratan específicamente a pacientes infectados con cepas resistentes a MTZ y consiguen tasas de erradicación PP superiores al 92%. En todos ellos se utilizan duraciones de tratamiento prolongadas y dosis altas de fármacos [78-80](#). En la [tabla 52](#) se muestran las posologías empleadas en estos estudios y se compara con las dosis que empleamos en nuestro centro a partir del año 2012. Se deben destacar tres aspectos:

- 1) **La importancia de la duración del tratamiento y de la dosis de MTZ.** En un meta-análisis de 2007 se concluyó que incluso en áreas con alta tasa de resistencia a

MTZ, la terapia cuádruple con un IBP administrada 10-14 días conseguía erradicar la infección en más del 85% de casos [77](#). En los últimos años, los únicos estudios que alcanzan tasas de erradicación superiores al 90% en cepas resistentes al MTZ son los que emplean duraciones de 14 días y dosis de MTZ de al menos 1.500 mg/24h [63](#), [77](#), [78](#), [135](#), [136](#).

- 2) **La importancia del cumplimiento y los efectos adversos.** La adherencia terapéutica es clave si se desea alcanzar un resultado óptimo en un marco de alta probabilidad de resistencia a MTZ. No en vano, las cifras de efectividad superiores al 90% de los trabajos previamente mencionados corresponden a análisis PP, disminuyendo hasta el 81% en el análisis por ITT [80](#). Otro ejemplo que ilustra la importancia del buen cumplimiento con la combinación de IBP, BIS, TET y MTZ es el estudio piloto de Salazar *et al.* [136](#), en el que se administró *Pylera*® durante 14 días a 47 pacientes con alta prevalencia de cepas resistentes a MTZ. El 26% de los pacientes suspendieron el tratamiento precozmente por los efectos adversos, lo que permitió comprobar que la efectividad por ITT fue proporcional a los días de tratamiento completados: 44% en los que cumplieron 1-9 días, 75% en los que cumplieron 10-13 días y 97% en los que finalizaron los 14 días. De especial interés es que el 100% de pacientes con cepas resistentes a MTZ que completaron los 14 días de tratamiento eliminaron la infección. El cumplimiento de un tratamiento depende en gran medida de la frecuencia e intensidad de los efectos adversos. Clásicamente se ha atribuido a la terapia cuádruple clásica con BIS una gran incidencia de efectos adversos, pero varios meta-análisis no han confirmado que éstos sean más habituales que en otros esquemas de tratamiento, a excepción de las deposiciones oscuras [42](#), [77](#), [137](#), [138](#). Probablemente

lo que marque diferencias en la terapia cuádruple clásica con BIS respecto a otras terapias sea la complejidad de la posología, la cual contribuye a incrementar el rechazo del paciente en el momento de aparición náuseas, dolor abdominal, disgeusia o diarrea. Si advertir al paciente acerca de la importancia del cumplimiento y de los síntomas que puede experimentar es siempre necesario, lo es más si cabe cuando se decide pautar un tratamiento complejo en una situación de alta probabilidad de resistencia al MTZ. Se debe insistir en que una duración de tratamiento subóptima supone una alta probabilidad de fracaso erradicador.

- 3) **La importancia del IBP.** La TET y el MTZ son antibióticos relativamente insensibles a la acidez del medio y las sales de BIS interaccionan con el ácido gástrico formando oxiclورو de BIS, al que se le atribuyen propiedades antibacterianas. Estas cualidades permitieron a la terapia triple con BIS, TET y MTZ obtener buenos resultados en sus inicios, sin necesidad de un coadyuvante antisecretor <sup>75</sup>, pero la aparición de resistencias a MTZ redujo su efectividad. Al incorporar un IBP al tratamiento se comprobó que su acción antisecretora incrementaba la efectividad del BIS, la TET y el MTZ, independientemente de la presencia de cepas resistentes a MTZ <sup>76, 139</sup>. Varios meta-análisis han evaluado la terapia cuádruple clásica con BIS con la intención de comprender este fenómeno <sup>77, 137, 138, 140</sup>. En uno de ellos, con 93 estudios y un total de 10.178 pacientes, se comprobó que la resistencia a MTZ disminuía la efectividad de la terapia triple con BIS, TET y MTZ una media del 26%, mientras que si se asociaba un antisecretor la reducción era sólo del 14% <sup>77</sup>. Aun hoy se desconoce el mecanismo exacto por el cual los IBP permiten superar la resistencia al MTZ. La

teoría más aceptada es que las enzimas bacterianas que metabolizan el MTZ (y generan los radicales aniónicos que desnaturalizan el ADN) se activan a pH alcalino por vías alternativas no bien caracterizadas [41](#). Todo ello invitaría a pensar que una supresión ácida máxima podría mejorar los resultados de la terapia cuádruple clásica con BIS, por lo que en ocasiones se recomienda utilizar dosis dobles de IBP en esta terapia [41, 73](#). Sin embargo, así como en las terapias triples sí se ha demostrado que potenciar la antisecreción con dosis altas de IBP [44](#) o con IBP de segunda generación [47](#) aumenta la tasa de erradicación, no existe evidencia sólida en la terapia cuádruple clásica con BIS. Por ese motivo, el Consenso Español sobre *H. pylori* recomienda dosis estándar en la terapia cuádruple clásica con BIS, sin cerrar la puerta al uso de dosis dobles [10](#). Un dato relevante que ya se ha comentado previamente es que el reciente meta-análisis que evalúa el uso de *Pylera*® no encontró diferencias por tipo y dosis de IBP [95](#). Integrando toda esta información, parecería que el beneficio de la anti-secreción con IBP en las terapias con BIS, TET y MTZ tiene un “techo” que puede alcanzarse con dosis simples de IBP de primera generación. Son necesarios estudios que evalúen específicamente este aspecto. Tal vez a medida que aumente la experiencia con vonoprazan se comprenda mejor el papel de la antisecreción en la batalla contra la resistencia a MTZ de *H. pylori*.

Respecto al **tipo de tetraciclina** utilizada en nuestro centro, el motivo de utilizar DOX fue exclusivamente la dificultad de acceso a la TET. La recomendación general de no sustituir TET por DOX proviene de la mala experiencia en la terapia triple con BIS, DOX y MTZ en 1991 [141](#). No obstante, no se ha realizado ningún estudio clínico aleatorizado que compare DOX y TET en terapia cuádruple clásica con BIS a dosis plenas y con duraciones

de 10 o más días; la mayoría de la evidencia con DOX en terapias cuádruples proviene de estudios que utilizan IBP, BIS, DOX y AMO [142-144](#). Según nuestra experiencia, sí hubo una tendencia a mayor efectividad en los tratamientos en los que se utilizó TET, pero no se alcanzó la significación estadística (92% vs 84%).

Una limitación de haber introducido todos los cambios de las posologías en un intervalo corto de tiempo es que no es posible valorar el impacto específico de cada modificación en la efectividad del tratamiento. Sí pudo evaluarse el impacto de la duración del tratamiento, no identificando diferencias de efectividad entre las pautas de 10 días (90%) y 14 días (84%), lo que sugiere una prevalencia de resistencia al MTZ relativamente “baja” en nuestro medio.

En lo que respecta al **cumplimiento y la seguridad** del tratamiento, la adecuada información al paciente y la disminución del número de comprimidos a partir de 2012 nos permitió alcanzar una adherencia terapéutica del 97%. La tasa de efectos adversos fue superponible a la del estudio multicéntrico español de 2014 [118](#), sin ningún caso grave. Se debe destacar que incidencia de efectos adversos fue significativamente inferior a la obtenida con la terapia triple con LEV (24% vs 38%), hecho que ya se ha discutido al tratar las quinolonas en segunda línea.

Dado que la terapia cuádruple con *Pylera*® representa una nueva forma de administrar la combinación clásica de IBP, BIS, TET y MTZ, es de interés comparar sus resultados con los de la variante de cuádruple clásica con BIS utilizada a partir del 2012. Se trató exactamente al mismo número de pacientes con cada esquema (N = 70) y se obtuvo una tasa de erradicación por ITT idéntica (87%). La terapia clásica con BIS convencional tuvo una tasa de efectos adversos significativamente menor que *Pylera*® (24% vs 47%) y el cumplimiento terapéutico fue ligeramente superior (97% vs 91%). A



favor de *Pylera*®, se le debe reconocer que mantuvo la misma efectividad con menos días de tratamiento y a pesar de una adherencia terapéutica ligeramente inferior. En la [tabla 53](#) se expone la comparación entre los dos tratamientos.

Como conclusión, nuestra experiencia con la terapia cuádruple con BIS refuerza la evidencia de que se debe optimizar la posología del esquema y asegurar la adherencia del paciente al tratamiento. Si se pautan dosis de BIS y MTZ adecuadas y se informa y estimula al paciente para llevar a cabo un cumplimiento correcto, este esquema es capaz de erradicar en segunda y tercera línea aproximadamente el 90% de infecciones por *H. pylori*. En nuestro medio, 10 días de tratamiento parecen suficientes. En regiones con tasas de resistencia a MTZ mayores, se recomienda utilizar duraciones de 14 días [10](#),

[41](#).

**Tabla 52.** Comparativa de las posologías de la terapia cuádruple clásica con bismuto utilizadas en estudios en los que se logra una elevada tasa de erradicación frente a cepas de *H. pylori* resistentes a metronidazol y la posología utilizada en el estudio actual a partir del año 2012

Autor	Graham <i>et al.</i> <sup>78</sup>	Miehlke <i>et al.</i> <sup>80</sup>	Liang <i>et al.</i> <sup>79</sup>	Experiencia del Hospital de La Princesa
Número de pacientes	26	43	107	70 (12 en 2L, 52 en 3L, 6 en 4-5L)
Bismuto	Subsalicilato 525 mg/6h	Citrato 107 mg/12h	Citrato 220 mg/12h	Subcitrato 240 mg/12h
Tetraciclina	TET 500 mg/6h	TET 500 mg/6h	TET 500 mg/6h	TET 500 mg/6h, DOX 100 mg/12h
Metronidazol	500 mg/8h	500 mg/6h	400 mg/6h	500 mg/8h
Duración	14 d	14 d	14 d	10 d, 14 d
IBP	Omeprazol 20 mg/24h	Omeprazol 20 mg/12h	Lansoprazol 30 mg/12h	Omeprazol 20 mg/12h
ITT % (IC95%)	88 (15/17) *	81 (67-92)	88 (82-94)	87 (79-95) #
PP % (IC95%)	92 (78-99)	92 (79-98)	93 (88-98)	87 (79-95) #

\* El estudio informa únicamente de la efectividad por intención de tratar, pero especifica que 17 de los 26 pacientes cumplieron adecuadamente el tratamiento pautado, entre los que se encontraban los dos fracasos de erradicación.

# La efectividad en segunda línea fue del 92% (11/12), en tercera línea del 89% (80-97) y en cuarta y quinta líneas del 67% (4/6)

IBP: inhibidor de la bomba de protones, DOX: doxiciclina, ITT: análisis por intención de tratar, L: línea, PP: análisis por protocolo, TET: tetraciclina clorhidrato

**Tabla 53. Comparación de los resultados de la terapia cuádruple clásica con bismuto utilizada a partir del año 2012 y la terapia cuádruple con *Pylera*®**

	Cuádruple clásica con bismuto a partir de 2012 (N = 70)		Cuádruple clásica con <i>Pylera</i> ® (N = 70)	
	%	IC95%	%	IC95%
Éxito por ITT	87	79-95	87	79-95
Efectos adversos	24	18-30	47	33-57
Cumplimiento	97	94-100	91	85-98
<i>ITT: éxito por intención de tratar</i>				

#### 6.4.2. TERAPIA CUÁDRUPLE CON *PYLERA*®

La experiencia española más amplia con la terapia cuádruple con *Pylera*® en tercera línea proviene de un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 101 pacientes con fracasos sucesivos a la terapia triple clásica y a la terapia triple con LEV y AMO. Las tasas de erradicación por ITT y PP fueron del 80% y 84% respectivamente <sup>145</sup>. Nuestra experiencia con 31 pacientes en tercera línea no fue muy superior, con una efectividad por ITT y PP del 84% y 82% respectivamente. Estas cifras son superponibles al 80% en tercera línea obtenido en el meta-análisis del uso de *Pylera*® <sup>95</sup>. Si bien en ningún caso se encuentran diferencias estadísticamente significativas por línea de tratamiento, sí parece existir una tendencia a una menor efectividad en tercera línea en todos los estudios, pues en ninguno se alcanza la cifra objetivo del 90% <sup>7</sup>. Probablemente la explicación se encuentre en la prevalencia creciente de cepas resistentes al MTZ a medida que se acumulan fracasos erradicadores.

La única presentación comercial de *Pylera*® contiene cápsulas para un tratamiento de 10 días. Desde sus inicios, uno de los interrogantes vinculados a este esquema era la efectividad que tendría en poblaciones con alta prevalencia de **infecciones resistentes**

a **MTZ**, subgrupo de pacientes en el que la terapia cuádruple clásica con BIS “convencional” sólo alcanza tasas de erradicación PP superiores al 90% con duraciones de 14 días [78-80](#). Un primer estudio multicéntrico del año 2014 evaluó 49 rescates con *Pylera*® en cepas con altas tasas de resistencia a CLA y MTZ, consiguiendo erradicar la infección en el 93% de casos [146](#). En otro estudio en el que se trataron 103 casos con antecedente de varios fracasos erradicadores, 63 tenían cepas con multirresistencia documentada a CLA, MTZ y LEV. En ellos, la efectividad por ITT de *Pylera*® fue del 83% [72](#). En la misma línea, en un tercer estudio de 116 casos con al menos un fracaso de tratamiento previo, no hubo diferencias significativas de erradicación entre los pacientes infectados con cepas resistentes a MTZ y los pacientes infectados con cepas sensibles (89% vs 92%). Adicionalmente, en aquellos infectados por cepas con multirresistencia a MTZ, CLA y LEV, la efectividad por ITT fue del 82% [147](#). Finalmente, en el meta-análisis de McNicholl *et al.* la efectividad en pacientes con resistencia confirmada a MTZ fue del 91% [95](#). Si bien en nuestro centro no se realizó estudio de sensibilidades a antibióticos, si se asume la prevalencia de resistencia a MTZ >40% de la literatura española [31](#), nuestros resultados con *Pylera*® en cepas (probablemente) resistentes fue muy similar a la de los artículos mencionados.

Se desconoce si **prolongar el tratamiento a 14 días** mejoraría los resultados tal y como ocurre con la terapia cuádruple clásica “convencional”. La única experiencia en este sentido proviene del estudio de Salazar *et al* mencionado en el [apartado 6.4.1](#): se trató con *Pylera*® durante 14 días a 47 pacientes hispanos con alta prevalencia de cepas resistentes a MTZ. La efectividad PP fue del 97%, fracasando el tratamiento solo en 1 de los 34 pacientes que lo completaron. En cuanto a las cepas resistentes a MTZ, el 100% (n = 11) de los pacientes que completaron los 14 días de tratamiento eliminaron la

infección <sup>136</sup>. Estos resultados sugieren que incrementar la duración del tratamiento 4 días permitiría superar la práctica totalidad de resistencias al MTZ, siempre que el cumplimiento sea óptimo. Por otro lado, no puede obviarse que en este estudio los efectos adversos estuvieron presentes en el 75% de pacientes y que el 26% suspendieron el tratamiento antes de 14 días. Así, la efectividad por ITT fue del 85% y en los pacientes con cepas resistentes al MTZ del 80%. Estas últimas cifras no son superiores a las obtenidas por ITT en los estudios de 10 días de duración y la adherencia al tratamiento sí que es menor.

La elevada tasa de **efectos adversos** es, de hecho, el mayor inconveniente de la terapia cuádruple con *Pylera*®. Según nuestra experiencia, prácticamente la mitad de los pacientes tuvo al menos un efecto adverso, siendo los más frecuentes el dolor abdominal, el malestar general y las náuseas. Esta cifra es superponible al 46% obtenido en el meta-análisis de McNicholl *et al.* <sup>95</sup>. Sin embargo, ninguno de los síntomas fue grave y el impacto sobre el cumplimiento fue mínimo, pues el 94% de pacientes completó al menos el 90% del tratamiento pautado. Son necesarios estudios que evalúen en práctica clínica real si prolongar el tratamiento a 14 días afecta tanto al cumplimiento como en el trabajo de Salazar *et al* <sup>136</sup>.

Como conclusiones, la terapia cuádruple con *Pylera*® administrada durante 10 días consigue erradicar la infección en más del 90% de casos en segunda línea y en más del 80% en tercera línea. Estos resultados son independientes del tipo de IBP utilizado. Los efectos adversos ocurren en prácticamente la mitad de los pacientes, pero su intensidad es asumible y apenas repercute en el cumplimiento. Son necesarios estudios que evalúen el impacto de prolongar el tratamiento a 14 días sobre la efectividad, la

incidencia de efectos adversos y el cumplimiento en poblaciones con infecciones multirresistentes.

### **6.4.3. TERAPIAS CON QUINOLONAS**

Tras el fracaso de un tratamiento triple o cuádruple con CLA y un segundo tratamiento cuádruple con IBP, BIS, TET y MTZ, las guías clínicas recomiendan prescribir una tercera pauta basada en LEV [10](#), [12](#). Si bien el grado de recomendación de esta estrategia es fuerte, la calidad de la evidencia es baja debido a que la experiencia con quinolonas en tercera línea es limitada.

La terapia triple con omeprazol, LEV y AMO durante 10 días como rescate empírico de tercera línea fue evaluada en un estudio multicéntrico español en el año 2006 [148](#), actualizándose en el año 2012 mediante la introducción consecutiva de pacientes hasta alcanzar un total de 200 casos. La tasa de erradicación por ITT fue solo del 68% [149](#). Los resultados de otros trabajos, con un número menor de pacientes, oscilan entre el 60% y el 86% [150-152](#). Nuestra experiencia a lo largo de 18 años con la terapia triple con LEV y AMO en tercera línea fue de 65 casos, obteniendo una efectividad por ITT y PP del 75% y 76% respectivamente. No se encontraron diferencias de efectividad significativas respecto a la misma terapia administrada en segunda línea (80% vs 76%), lo que apoya la idea de que el éxito de este tratamiento se mantiene en tercera línea mientras el paciente no haya recibido quinolonas previamente. Los aspectos relacionados con la duración, la posología del LEV, los efectos adversos y las modificaciones de la efectividad a lo largo de los años no variaron respecto a lo comentado en el [apartado 6.3.1](#).

No existen resultados en tercera línea publicados con la terapia cuádruple con IBP, BIS, LEV y AMO. Nuestra experiencia hasta marzo de 2018 fue de 19 casos en tercera

línea y 2 casos en cuarta línea, con una efectividad del 85% tanto PP como por ITT. Los dos casos de cuarta línea erradicaron la infección. Ya se ha expuesto que en segunda línea esta terapia incrementa en un 10-15% los resultados de la triple con LEV y AMO [64](#). En pacientes a los que se prescribe un tercer (o cuarto) tratamiento empírico y que no han estado expuestos a quinolonas previamente, no hay motivo para esperar resultados distintos a los obtenidos en segunda línea. Nuestra experiencia inicial apoya esta hipótesis. Por ello, consideramos que tras los fracasos sucesivos de un tratamiento con CLA y una terapia cuádruple con BIS, TET y MTZ, el tratamiento de elección es la terapia cuádruple con esomeprazol, BIS, LEV y AMO durante 14 días.

## 6.5. CUARTA LÍNEA DE TRATAMIENTO

### 6.5.1. TERAPIAS CON RIFABUTINA

Los regímenes con RIF se utilizan como rescate después del fracaso de dos, tres o más intentos erradicadores con terapias basadas en CLA, LEV, TET o MTZ. A pesar de la elevada sensibilidad *in vitro* de *H. pylori* a la RIF y el bajo índice de resistencias, este antimicrobiano se reserva como último recurso por su potencial mielotoxicidad y para evitar que su uso generalizado favorezca el desarrollo de resistencias por parte de *Mycobacterium tuberculosis*. Una revisión sistemática de la literatura del año 2012 evaluó el papel de las terapias con RIF en el tratamiento de la infección por *H. pylori* [40](#). Se incluyeron un total de 1.008 pacientes, en su mayoría alemanes, italianos y españoles. La tasa de erradicación en segunda línea fue del 79%, en tercera línea del 66% y en cuarta y quinta líneas del 70%. El trabajo español más relevante sobre el uso de la RIF es un estudio multicéntrico de 9 hospitales en el que se trató en cuarta línea a 100 pacientes con omeprazol, RIF y AMO dos veces al día durante 10 días. El éxito por ITT y PP fue del 50% y 52% respectivamente [103](#).

**Nuestra experiencia** con RIF a lo largo de 18 años fue de 144 casos, 128 terapias triples con RIF y AMO y 16 terapias triples con RIF y CLA. Representa la mayor serie de rescates basados en RIF provenientes de un mismo centro de la literatura. A modo de ejemplo, en la revisión sistemática de Gisbert *et al.* ninguno de los trabajos incluidos alcanzaba los 100 pacientes [40](#) y en el estudio multicéntrico español se incluyeron 100 pacientes entre 9 centros [103](#). En nuestro caso, los tratamientos se pautaron como rescates de tercera (64 casos de RIF y AMO, 13 casos de RIF y CLA), cuarta (60 casos de RIF y AMO, 3 casos de RIF y CLA) o quinta línea (4 casos de RIF y AMO), siempre después



del fracaso de dos o más terapias empíricas en las que no se había repetido CLA ni LEV. El esquema triple con RIF y CLA se utilizó exclusivamente en pacientes alérgicos a penicilina en los que habían fracasado dos o más de los siguientes tratamientos: terapia triple con CLA y MTZ, terapia triple con LEV y CLA, terapia cuádruple clásica con BIS o terapia cuádruple con RCB, TET y MTZ. En todos nuestros tratamientos las duraciones fueron de 10 o 14 días y los fármacos se administraron dos veces al día, siendo las dosis de RIF de 150 mg, la de AMO 1.000 mg y la de CLA 500 mg.

La efectividad por ITT y PP del conjunto de los **128 tratamientos con RIF y AMO** fue del 56% y del 57% respectivamente. La efectividad por ITT en tercera línea fue del 56% y en cuarta línea del 55%. No se encontraron diferencias de efectividad entre las pautas de 10 días y 14 días. Estos datos apoyan los hallazgos de la revisión sistemática, en la que los resultados de las terapias de 10-12 días fueron mejores que los de 7 días, pero no se demostró superioridad de las de 14 días respecto a las de 10-12 días [40](#). Se ha postulado que la efectividad de la RIF disminuye a medida que se acumulan fracasos erradicadores, pero el éxito erradicador en cuarta y sucesivas líneas obtenido en la revisión sistemática de Gisbert *et al.* (70%), así como la homogeneidad de estos datos ( $I^2 = 2\%$ ), no apoyan esta hipótesis [40](#). En este sentido, otro estudio que evaluó como rescate una terapia triple con IBP, MOX y RIF en 103 pacientes, no encontró diferencias de efectividad significativas al subanalizar por línea de tratamiento (efectividad en segunda, tercera, cuarta y quinta línea del 78%, 90%, 69% y 89% respectivamente) [153](#). En nuestra experiencia, tampoco hubo diferencias de efectividad entre los rescates de tercera y cuarta línea, siendo las tasas de erradicación prácticamente idénticas (56% vs 55%). Incluso en quinta línea, con solo 4 casos, la cifra del 50% se mantuvo (2/4 erradicaron la infección). Respecto al uso de los IBP, en la gran mayoría de casos se

utilizó omeprazol a dosis estándar, por lo que no se pudo evaluar la efectividad por dosis o tipo de IBP. Este fue el único esquema que se utilizó a lo largo de los 18 años del estudio, pero al tratarse de rescates de tercera o cuarta línea, el número de casos por año fue reducido. Para evaluar la efectividad del tratamiento a lo largo del tiempo se agruparon los casos por trienios, no identificándose variaciones significativas a lo largo de los 18 años ([figura 14](#)).

Nuestros resultados con la terapia triple con omeprazol, RIF y AMO son inferiores a los obtenidos en la revisión sistemática [40](#) y ligeramente superiores a los del estudio multicéntrico español [103](#), ambos realizados en el año 2012. Al revisar algunos trabajos publicados posteriormente, así como las “reglas de oro” de la optimización de los tratamientos de *H. pylori*, se intuye que tal vez exista margen de mejoría en nuestro esquema:

- Los mejores resultados de la revisión sistemática los obtuvieron Borody *et al.* utilizando una terapia triple con RIF, dosis altas de IBP (pantoprazol 80 mg tres veces al día) y dosis altas de AMO (1-1,5g tres veces al día) administrados durante 12 días. Alcanzaron una efectividad por ITT del 90% [104](#).
- En un ensayo clínico reciente se utilizó esomeprazol 20 mg cuatro veces al día, AMO 500 cuatro veces al día, RIF 300 mg una vez al día y se compararon dos grupos de tratamiento de 10 y 14 días. Se identificó una tendencia de ganancia terapéutica con los tratamientos de 14 días (91%) respecto a los de 10 días (81%), si bien fue a expensas de una peor tolerancia [105](#).
- Por último, en un estudio en el que se añadió BIS a la terapia triple con omeprazol, RIF y AMO durante 10 días, se obtuvo una ganancia terapéutica del 30% (67% vs 97%) [106](#).

Respecto a los **16 pacientes alérgicos a penicilina tratados con IBP, RIF y CLA**, el éxito fue mucho menor, con una tasa de erradicación por ITT y PP del 31% y del 36% respectivamente.

En cuanto a la **seguridad de las terapias con RIF**, el 47% de los pacientes tuvieron al menos un efecto adverso, siendo las náuseas, la astenia y la leucopenia (definida por <1.500 neutrófilos/ml) los más habituales. La leucopenia se evaluó mediante la realización de un hemograma el día posterior a finalizar el tratamiento, detectándose en el 12% de casos. Esta cifra fue superior a la obtenida en la revisión sistemática [40](#) y en el estudio multicéntrico español [103](#), pero inferior a la descrita en otras series en las que afecta hasta el 25% de los pacientes [151](#). Si se analizan exclusivamente los pacientes que tuvieron algún efecto adverso (n = 69), la leucopenia estuvo presente en el 25% (n = 17). De cualquier forma, se debe insistir en que, al igual que en la literatura [40, 103, 151](#), ningún caso de mielotoxicidad fue grave, no hubo infecciones oportunistas y todos se resolvieron tras la finalización del tratamiento.

Como conclusiones, el tratamiento empírico con un IBP, RIF y AMO durante 10 o más días logra tasas de erradicación superiores al 50% tanto en tercera como en cuarta línea de rescate. Teniendo en cuenta la complejidad de la infección en la que se plantearía su uso, se considera una estrategia razonablemente válida de tratamiento. Es probable que esta terapia pueda optimizarse mediante la adición de sales de BIS, el uso de dosis altas de AMO, de dosis altas de IBP y aumentando la duración del tratamiento al menos a 12 días. La mielotoxicidad, aunque puede ocurrir en más del 10% de los pacientes, no resulta clínicamente relevante y se autolimita en todos los casos.

### 6.5.2. TERAPIA CUÁDRUPLE CON *PYLERA*®

Debido a su efectividad en cepas multiresistentes, la terapia cuádruple con *Pylera*® se ha propuesto como una alternativa más efectiva y segura a las terapias con RIF en tercera y cuarta líneas [147](#). Nuestra experiencia con *Pylera*® como rescate a 3 o más fracasos es escasa, pero apoya este abordaje: tratamos a 8 pacientes en cuarta línea y 2 en quinta línea, siendo la efectividad conjunta de estos 10 rescates del 78% PP y del 80% por ITT. Los 2 casos de quinta línea eliminaron la infección.

A pesar de que el recorrido de *Pylera*® en el mercado europeo es corto, cada vez hay más evidencia de que el éxito del tratamiento es independientemente de la línea en la que se administre. Dos estudios italianos recientes sugieren que la quinta línea es el punto en el que la efectividad de la cápsula única comienza a descender. El grupo de Fiorini *et al.* obtuvo una efectividad similar en segunda, tercera y cuarta líneas, disminuyendo significativamente en quinta línea (87%, 79%, 86% y 67% respectivamente) [147](#). Estos resultados se reprodujeron en un estudio multicéntrico de 208 pacientes en el que la tasa de erradicación superó el 85% en segunda, tercera y cuarta líneas, pero cayó al 67% en los casos con 4 o más tratamientos previos [154](#). Ya se ha comentado que en el meta-análisis de McNicholl *et al.* [95](#) no se identificaron diferencias de efectividad significativas por línea de tratamiento, aunque sí puede observarse una tendencia descendente en los casos con 4 fracasos previos: la efectividad en cuarta línea fue del 92% y en quinta línea del 81%. Este fenómeno no se entiende por completo ya que, por definición, la resistencia al MTZ es la única que debería lastrar la efectividad del tratamiento y habitualmente está presente ya en tercera línea. Además, ya se ha expuesto que *Pylera*® durante 10 días es capaz de eliminar la infección en el 82-93% de casos con resistencia a MTZ [72](#), [95](#), [146](#), [147](#). Por tanto,

probablemente existan otros condicionantes de éxito o fracaso del tratamiento en un quinto intento de erradicación. Aspectos como la motivación del paciente, la adherencia al tratamiento o la resiliencia bacteriana deben ser evaluados. Por otro lado, estos casos serán cada vez menos frecuentes, pues no es esperable que en los próximos años haya pacientes que acumulen 3 o más fracasos erradicadores sin haber recibido una línea con *Pylera*®.

## 6.6. OTROS TRATAMIENTOS

### 6.6.1. TERAPIA DUAL

Nuestra experiencia con la terapia dual se limita a 6 casos: 4 rescates de quinta línea y 2 de sexta línea. Todos los pacientes habían recibido previamente una terapia basada en CLA (triple o cuádruple), una terapia triple con LEV, al menos una terapia con BIS, TET y MTZ y una terapia con RIF. Se utilizó esomeprazol 40 mg y AMO 1.000 mg, ambos tres veces al día, durante 14 días. A pesar de que en todos los casos el cumplimiento fue adecuado no se logró erradicar la infección en ningún paciente. Si bien esta casuística no permite obtener ninguna conclusión, nuestra experiencia con la terapia dual no es alentadora y no nos permite recomendar su uso como rescate de quinta línea.

La resistencia múltiple a CLA, LEV y MTZ (esperable en el contexto de un quinto intento erradicador) no debería restar efectividad al esomeprazol ni a la AMO. La evidencia disponible muestra que el éxito de la terapia dual depende de la intensidad de la inhibición ácida y de la duración del tratamiento. En nuestro centro la duración del tratamiento fue de 14 días, por lo que no parece un aspecto

mejorable. Sin embargo, en comparación con los estudios que han obtenido buenos resultados con la terapia dual, nosotros administramos el IBP y la AMO cada 8 horas en lugar de cada 6 horas, lo que representa un área de optimización potencial.

No existe ningún estudio que evalúe este tratamiento como rescate de quinta o sexta línea. La experiencia reciente más positiva proviene del estudio que Yang *et al.* [109](#) realizaron en Taiwan en el año 2015. Se trató a pacientes *naïve* o con antecedente de un fracaso erradicador con rabeprazol 20 mg y AMO 750 mg, ambos cuatro veces al día y durante 14 días. La tasa de curación por ITT fue del 95% en primera línea y del 89% en segunda línea. Posteriormente, otro estudio chino [155](#) reevaluó esta terapia mediante la aleatorización de pacientes *naïve* en dos brazos: uno con rabeprazol 10 mg cuatro veces al día y otro con rabeprazol 20 mg cuatro veces al día (en ambos grupos la dosis de AMO fue de 750 mg cuatro veces al día y la duración del tratamiento 14 días). Esta vez los resultados fueron únicamente del 78% y el 82% respectivamente. Tanto en China como en Taiwan la gastritis crónica atrófica es frecuente y la prevalencia de metabolizadores lentos de IBP es alta. Además, el rabeprazol es un IBP relativamente independiente de los polimorfismos del CYP2C19. Por tanto, si se establece un objetivo erradicador del 90%, la terapia dual con IBP es insuficiente incluso en los mejores escenarios. En Europa y EEUU, donde la tasa de metabolizadores rápidos es mucho mayor y la gastritis extensa es menos habitual, los estudios con terapia dual en primera y segunda línea han obtenido peores resultados, con tasas de erradicación que no superan el 60-80% [80](#), [107](#), [156](#), [157](#).

Mantener el pH gástrico por encima de 6 se considera básico en este tratamiento y parece que la optimización de los IBP no logra este nivel de alcalinización durante

24 h. Los resultados iniciales con vonoprazan son positivos, pues la terapia triple con este antisecreto, CLA y AMO durante 7 días obtiene tasas de curación del 80% en cepas resistentes a CLA (las cuales teóricamente habrían sido tratadas de forma efectiva únicamente con vonoprazan y AMO) [158](#). Son necesarios estudios con duraciones prolongadas bien diseñados que permitan establecer el papel de este antisecreto en la terapia dual.

### **6.6.2. TERAPIA CUÁDRUPLE CONCOMITANTE**

Puede darse la situación de acumular fracasos sucesivos a una terapia cuádruple clásica con BIS, otra basada en LEV e incluso una tercera basada en RIF y que el paciente no haya recibido ningún tratamiento con CLA. Independientemente del orden de administración de las terapias previas, en este atípico escenario podría administrarse una terapia cuádruple concomitante sin BIS (IBP, CLA, AMO y MTZ) con expectativas de erradicación aceptables. La evidencia que apoya este abordaje es muy baja y el grado de recomendación débil [10, 12](#), pero conceptualmente es una actitud válida.

Nuestra experiencia con la terapia cuádruple concomitante sin BIS utilizada como rescate es únicamente de 16 casos, poco comparables entre sí. Se comentan brevemente por el interés teórico de esta estrategia:

- Dos tratamientos fueron rescates en segunda línea a terapias cuádruples clásicas con BIS fallidas. Esta situación no es extraña y es de esperar que empiece a ser más frecuente a medida que se extienda el uso de *Pylera*® en primera línea.
- Hubo un caso en cuarta línea, 9 de quinta línea y 3 de sexta línea. El 100% de estos 13 pacientes habían recibido previamente una terapia basada en LEV, una

o dos basadas en BIS + TET + MTZ y el 77% habían sido tratados con una terapia triple con RIF. En todos los casos existía sospecha de no haber recibido una terapia con CLA óptima o de mal cumplimiento a la misma.

Todos recibieron un tratamiento cuádruple concomitante de 14 días. Los dos casos de rescate en segunda línea erradicaron la infección y en quinta línea el éxito erradicador fue del 67% (6/9) ([tabla 46](#)). Esta cifra es claramente inferior al  $\geq 90\%$  que obtiene este esquema en primera línea, pero podría considerarse suficiente como para plantear esta estrategia ante un paciente con duda razonable de no haber estado expuesto a CLA.



## 6.7. TASA DE ERRADICACIÓN ACUMULADA

A la hora de diseñar una estrategia de tratamiento frente a la infección por *H. pylori* se debe tener presente la tasa de erradicación acumulada, no sólo las cifras absolutas de cada línea. Si bien el tratamiento de primera línea será el más efectivo disponible, incluso las mejores terapias actuales fracasan aproximadamente en un 10% de casos. El objetivo es disponer de terapias de rescate que, de ser necesarias, se administren sucesivamente para alcanzar una tasa de erradicación acumulada lo más cercana posible al 100%. Existen múltiples estudios que consiguen eliminar la infección en la inmensa mayoría de los pacientes con la administración consecutiva de 3 líneas de tratamiento <sup>159</sup>. La literatura con más de 3 líneas es limitada, pero igualmente positiva. Como ejemplo histórico, hace 18 años Seppälä *et al.* <sup>160</sup> obtuvieron una efectividad acumulada del 93% por ITT y hasta del 100% PP con la administración sucesiva de 4 tratamientos empíricos. En el estudio de 2008 de Gisbert *et al.* <sup>110</sup> en el que se evaluaron 4 esquemas de rescate en 500 pacientes, las tasas de erradicación en segunda, tercera y cuarta línea fueron del 70%, 74% y 76% respectivamente, con una tasa de erradicación acumulada del 99,5%. En el presente estudio, con 11 esquemas de rescate y 1.200 pacientes, las tasas de erradicación en segunda, tercera, cuarta y quinta línea fueron del 77%, 70%, 59% y 58% respectivamente. Con una efectividad estimada del 80% en primera línea <sup>14</sup>, la tasa de erradicación acumulada tras la administración consecutiva de 4 tratamientos fue del 99,5% y tras 5 tratamientos del 99,8%. Se debe insistir en que estos resultados se obtuvieron a pesar de desconocer la susceptibilidad antibiótica de *H. pylori*. Nuestros resultados confirman que, con un conocimiento adecuado de los antecedentes del

paciente, de los fármacos disponibles y de la microbiología de la bacteria, la erradicación de *H. pylori* se puede lograr de forma empírica prácticamente en todos los casos.

En la [figura 8](#) se puede observar que la efectividad global de los tratamientos de rescate (sin tener en cuenta la terapia empleada ni la línea de administración) ha aumentado progresivamente los últimos años. Si se comparan los resultados por línea de tratamiento de este estudio con los del trabajo de Gisbert *et al.* del año 2008 [110](#), se puede inferir este incremento se ha logrado principalmente a expensas de mejorar la efectividad de la segunda línea. En la [figura 14](#) se muestran las terapias de rescate ordenadas según su efectividad en segunda línea. Puede comprobarse como los 4 esquemas de tratamiento con una efectividad superior al 85% han sido introducidos en los últimos 6 años. Todos ellos están “optimizados” en mayor o menor medida mediante el uso de 4 fármacos o duraciones de 14 días o dosis altas de IBP, lo que reafirma “las reglas de oro” del tratamiento de la infección por *H. pylori*. La terapia cuádruple con *Pylera*® merece ser analizada por separado, ya que puede dar la (falsa) impresión de no ceñirse a las normas generales de optimización: por un lado, las pautas de 10 días consiguen resultados equiparables a sus competidores en primera y segunda línea administrados durante 14 días. Por otro lado, su efectividad no parece modificarse con el tipo o la dosis de IBP. Teniendo en cuenta que este tratamiento está compuesto por fármacos que se han empleado combinados desde hace casi 30 años, es evidente que la presentación en cápsula única permite superar varias de las limitaciones de la terapia cuádruple clásica con BIS convencional. La explicación probablemente se encuentre en el importante incremento de dosis de subcitrato de BIS respecto a los esquemas previos, en que la ingesta de la cápsula asegura la toma de los tres fármacos, en la actividad antimicrobiana del BIS en medios ácidos y en el mecanismo de acción relativamente

independiente del pH de la TET y el MTZ. Por último, *Pylera*® posiblemente se ciña a la máxima *“cuanto mejor es una terapia de base, más difícil es de optimizar”*.

**Figura 15. Efectividad por intención de tratar de los esquemas más relevantes según la línea de tratamiento**

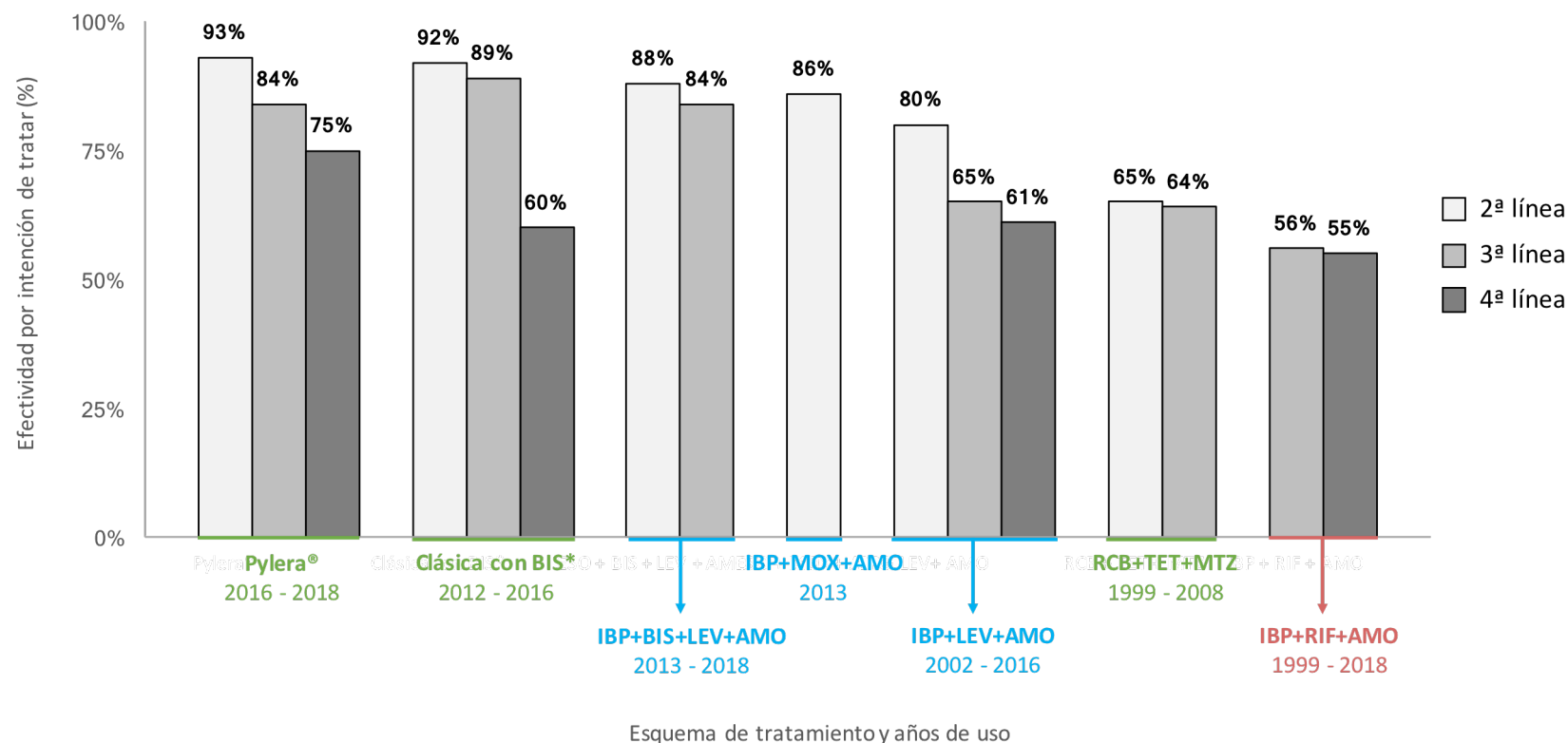


Gráfico de barras que representa la efectividad por intención de tratar de los esquemas más relevantes del estudio. No se representan los esquemas con un número de casos pequeño y/o poco representativos de la práctica clínica habitual (terapia triple con levofloxacino y claritromicina, terapia triple con rifabutina y claritromicina, terapia dual y terapia cuádruple concomitante como rescate en quinta-sexta línea).

\*La efectividad de la terapia cuádruple clásica con bismuto corresponde a la variante del esquema utilizada a partir del año 2012.

AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, LEV: levofloxacino, MOX: moxifloxacino, TET: tetraciclina clorhidrato, RCB: ranitidina citrato de bismuto, RIF: rifabutina.

## 6.8. DATOS ADICIONALES

### 6.8.1. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El objetivo del análisis multivariante fue identificar los factores asociados a la efectividad del tratamiento y no cuantificar la magnitud de ese efecto. A pesar del elevado número de pacientes total, al analizar por esquema de tratamiento en la mayoría de situaciones no pudo aplicarse el modelo de regresión logística binaria por no disponer de suficiente tamaño muestral. Únicamente el esquema triple con IBP, LEV y AMO alcanzó un número de casos que permitió identificar el cumplimiento (OR = 3) y la ausencia de hábito tabáquico (OR = 2,1) como factores asociados a la efectividad por ITT.

### 6.8.2. PACIENTES ALÉRGICOS A PENICILINA

La capacidad de generar terapias cuádruples en esta población es limitada al no poder administrar AMO. Al mismo tiempo, la probabilidad de que el paciente esté infectado por cepas resistentes a CLA o a MTZ no es baja (20% y 40% respectivamente [25](#), [26](#), [32](#)) y utilizar una terapia triple en cualquiera de esos escenarios supone estar tratando la infección con un único antibiótico efectivo. Nuestros resultados son coherentes con todo ello: la tasa de erradicación global en los pacientes alérgicos a algún antibiótico (fundamentalmente a penicilina) fue del 50%, significativamente inferior a al éxito erradicador global en pacientes no alérgicos (75%). La combinación de fármacos más efectiva fue IBP + BIS + TET + MTZ, ya fuese en forma de terapia clásica con BIS o de terapia cuádruple con *Pylera*®. Ambas obtuvieron un éxito erradicador por ITT del 80%.

La terapia cuádruple con *Pylera*® es el nuevo tratamiento de elección de primera línea en pacientes alérgicos a beta-lactámicos [8](#), [10](#). Ante la situación de un paciente alérgico a penicilina que requiera un tratamiento de rescate tras el fracaso de *Pylera*®, debería pautarse la segunda terapia más efectiva. En nuestra experiencia, ésta fue la terapia triple con LEV y CLA durante 10 días, con un 63% de efectividad por ITT. Estos resultados son superponibles a los obtenidos con la terapia triple con LEV y CLA en la mayor serie de pacientes alérgicos a penicilina de la literatura [161](#). Teniendo en cuenta todo lo expuesto en este trabajo, probablemente esta combinación sea subsidiaria de optimización mediante la adición de BIS y la extensión del tratamiento a 14 días.

### **6.8.3. APLICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE LOS DOCUMENTOS DE CONSENSO**

Desde la publicación del IV Consenso Español sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* [10](#), en nuestro centro se prescribieron 115 tratamientos de rescate (70 terapias cuádruple con *Pylera*®, 20 terapias cuádruples con BIS, LEV y AMO, 9 terapias cuádruples clásicas con BIS y 7 terapias triples con RIF y AMO). De todos ellos, sólo el 24% habían recibido tratamiento cuádruple en primera línea y únicamente el 16% tuvo una duración de 14 días. Por tanto, la mayoría de fracasos erradicadores a día de hoy lo son a pautas antiguas. Tanto en nuestro estudio como en la literatura, las nuevas terapias de rescate han sido administradas a pacientes pre-tratados con primeras y segundas líneas consideradas subóptimas en la actualidad. Es esperable que la aplicación de las nuevas recomendaciones de consenso, con efectividades teóricas  $\geq 90\%$  en las dos primeras líneas, reduzca el número de pacientes que requieran más de un tratamiento de rescate. Por otro lado, el perfil del paciente “a rescatar” posiblemente siga siendo el mismo: al ser las nuevas terapias más efectivas, gran parte de los casos

que necesiten un segundo o tercer rescate habrán sido pre-tratados con terapias antiguas.

## 6.9. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El presente estudio recoge la experiencia acumulada durante casi dos décadas en los tratamientos de rescate empíricos para la infección por *H. pylori*, en una consulta especializada, única en su concepción y considerada de referencia a nivel nacional e internacional. Gracias a su ubicación en el Hospital Universitario de La Princesa y a un flujo de pacientes con criterios de derivación bien establecidos, estos resultados reflejan cuál ha sido el manejo de la infección en un área asistencial madrileña de más de 350.000 habitantes durante 18 años. Se trata del estudio unicéntrico con mayor número de tratamientos de rescate empíricos de la literatura y el más prolongado en el tiempo.

El análisis retrospectivo de datos se suele considerar de baja calidad por la incapacidad de corregir sesgos. No obstante, la inclusión de pacientes en el registro se realizó de forma prospectiva y consecutiva desde la creación de la consulta, según práctica clínica y sin seleccionar casos. Por otro lado, gran parte de los resultados obtenidos reproducen la evidencia publicada a lo largo de los años para cada uno de los tratamientos. No en vano, numerosos casos de este registro han aportado evidencia científica de calidad en la que se han basado recomendaciones de guías clínicas y documentos de consenso nacionales e internacionales [5, 8, 10, 12, 14, 39, 40, 47, 52, 64, 66, 81-83, 86, 89, 91, 97, 101-103, 110, 111, 113, 118, 148, 152, 159](#).

Una de las mayores limitaciones de nuestro trabajo es la ausencia de cultivo y de estudio de las resistencias antibióticas, lo que impide conocer su impacto en la efectividad de los tratamientos. Por el mismo motivo, no es posible evaluar con detalle la evolución en el tiempo de las resistencias locales. Por otro lado, el hecho de que todos los tratamientos se administrasen de forma empírica aporta validez externa a nuestros



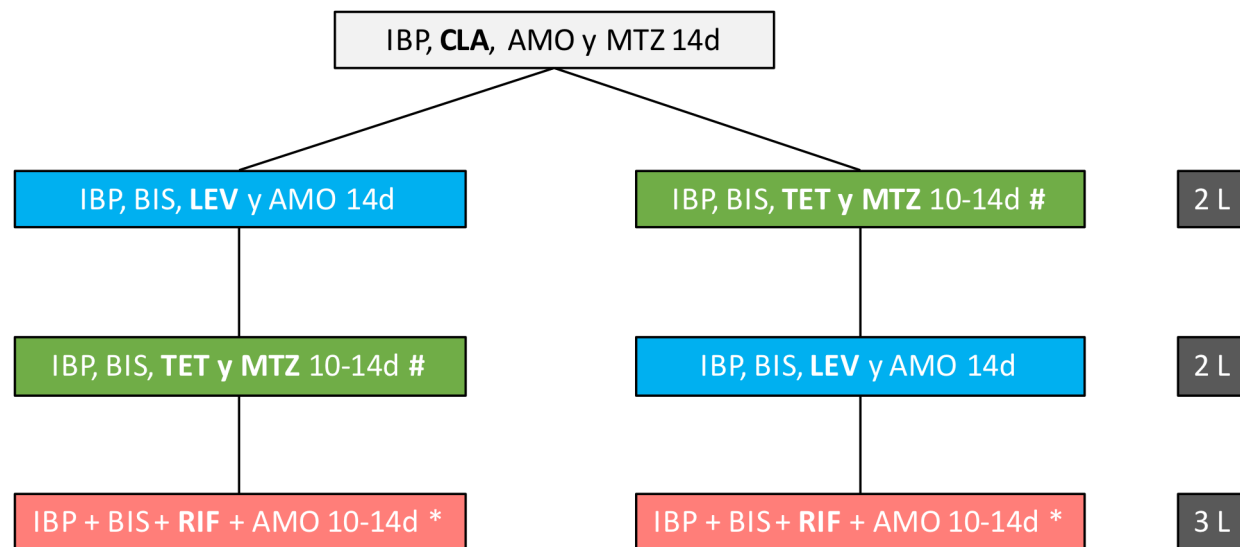
resultados, pues el estudio de resistencias de *H. pylori* no se realiza de forma rutinaria en prácticamente ningún centro nacional. Adicionalmente, las tasas de erradicación individuales y acumuladas demuestran que la erradicación de *H. pylori* se puede lograr de forma empírica en la inmensa mayoría de los pacientes.

Al tratarse de un estudio unicéntrico, en ocasiones no fue posible estudiar el efecto que podrían tener modificaciones menores de los tratamientos. A modo de ejemplo: en la terapia cuádruple clásica con BIS los cambios en la duración y en las dosis de los fármacos se realizaron en el mismo momento del tiempo, lo que impide valorar el peso específico de cada modificación en la efectividad de la terapia. En contraposición, al no intervenir otros hospitales, la práctica clínica fue estable, homogénea y protocolizada. Cualquier cambio de dosis, duración o estrategia de rescate estuvo siempre fundamentado en la evidencia científica más actual del momento. Todo ello aporta fiabilidad y robustez a nuestros resultados.

En algunos esquemas de tratamientos de rescate el número de casos reducido limita el análisis estadístico e imposibilita obtener conclusiones firmes (terapia dual, terapia cuádruple concomitante). Esto se considera una limitación menor, pues en realidad traduce que el uso de estos tratamientos fue marginal en nuestra consulta y, por tanto, más anecdótico aún en las consultas generales de Gastroenterología.

Por último, el principal valor añadido de este trabajo es que permite adquirir una perspectiva histórica sobre el manejo de los tratamientos de rescate de la infección por *H. pylori* en nuestro medio.

**Figura 16.** Algoritmo de tratamiento de rescate empírico para la infección por *H. pylori* tras una primera línea basada en claritromicina

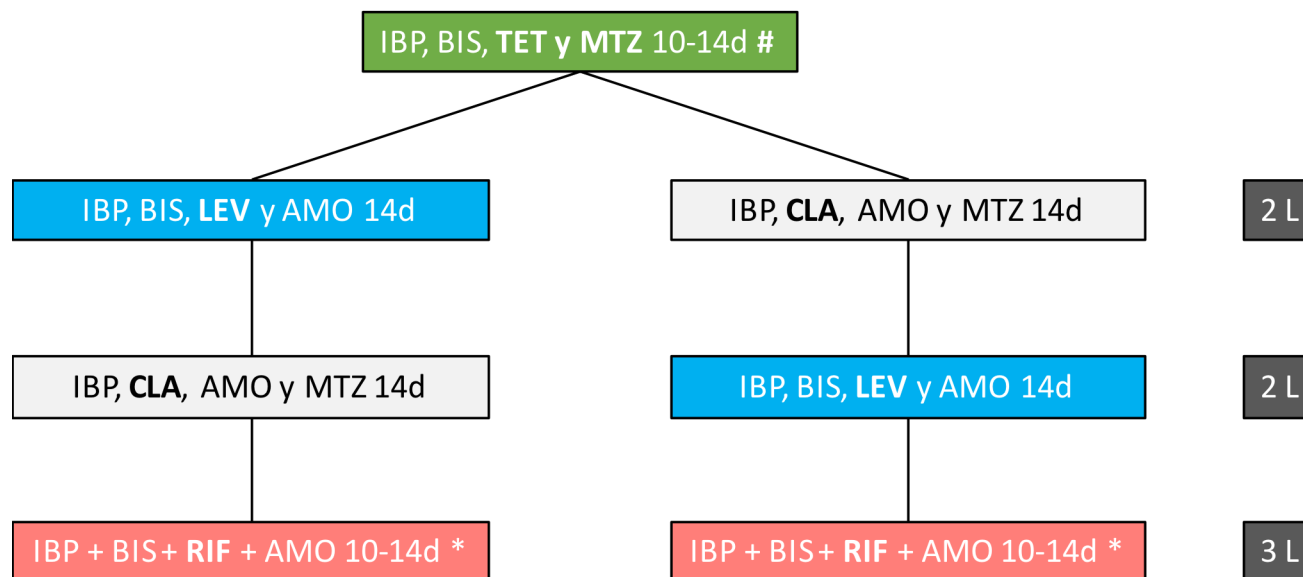


# Se recomienda Pylera® durante 10 días por su posología más sencilla, pero es igual de válido un tratamiento de 10-14 días con subcitrate de bismuto 240 mg/12h, metronidazol 500 mg/8h y tetraciclina clorhidrato 500 mg/6h (o, en su defecto, doxiciclina 100 mg/12h).

\*La recomendación de añadir subcitrate de bismuto a esta terapia se basa en la ganancia terapéutica obtenida el resto de terapias cuádruples con bismuto y en la evidencia mencionada en el **apartado 6.5.1**.

AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, IBP: inhibidor de la bomba de protones, LEV: levofloxacino, MTZ: metronidazol, RIF: rifabutina.

**Figura 17.** Algoritmo de tratamiento de rescate empírico para la infección por *H. pylori* tras un primer tratamiento cuádruple con bismuto, tetraciclina y metronidazol



# Se recomienda Pylera® durante 10 días por su posología más sencilla, pero es igual de válido un tratamiento de 10-14 días con subcitrate de bismuto 240 mg/12h, metronidazol 500 mg/8h y tetraciclina clorhidrato 500 mg/6h (o, en su defecto, doxiciclina 100 mg/12h).

\*La recomendación de añadir subcitrate de bismuto a esta terapia se basa en la ganancia terapéutica obtenida el resto de terapias cuádruples con bismuto y en la evidencia mencionada en el **apartado 6.5.1**.

AMO: amoxicilina, BIS: bismuto, CLA: claritromicina, IBP: inhibidor de la bomba de protones, LEV: levofloxacino, MTZ: metronidazol, RIF: rifabutina.

# 7. Conclusiones

A partir del análisis detallado de las diferentes estrategias de tratamiento de rescate empírico para la infección por *H. pylori* a lo largo de 18 años en 1.200 pacientes tratados en una consulta monográfica, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La **terapia cuádruple con esomeprazol, bismuto, levofloxacinó y amoxicilina** durante 14 días logra erradicar la infección por *H. pylori* aproximadamente en el 90% de casos en segunda línea. La experiencia como tratamiento de rescate en tercera línea es muy limitada, pero no son esperables resultados inferiores en pacientes que no hayan estado expuestos a quinolonas. La efectividad de esta terapia se debe monitorizar estrechamente los próximos años, en paralelo a las tasas de resistencias locales a quinolonas.
2. La **terapia cuádruple con un IBP y *Pylera*®** durante 10 días tiene una efectividad superior al 90% en segunda línea y superior al 80% en tercera línea. Son necesarios estudios que evalúen la efectividad, los efectos adversos y el cumplimiento de pautas de 14 días.
3. La **terapia cuádruple clásica con bismuto convencional** puede erradicar la infección en el 90% de casos en segunda y tercera línea si se utilizan dosis de fármacos y duraciones adecuadas. En ausencia de disponibilidad de *Pylera*®, es una alternativa de rescate igual de válida que la terapia cuádruple con esomeprazol, bismuto, levofloxacinó y amoxicilina.

4. El **tratamiento triple con un IBP, rifabutina y amoxicilina** durante 10-14 días obtiene tasas de erradicación superiores al 50%, tanto en tercera como en cuarta línea de rescate. Es probable que este esquema se pueda optimizar mediante la adición de sales de bismuto, el uso de dosis altas de amoxicilina, dosis altas de IBP y mayores duraciones de tratamiento.
5. La erradicación de *H. pylori* se puede lograr de forma empírica –esto es, sin conocer la susceptibilidad bacteriana– en la práctica totalidad de los casos mediante la administración consecutiva de varios tratamientos.
6. **Después del fracaso de un primer tratamiento con claritromicina**, la estrategia que obtiene mejores resultados es administrar un segundo tratamiento cuádruple con bismuto, pudiendo optarse entre la terapia cuádruple con levofloxacino, bismuto y amoxicilina durante 14 días o una terapia con bismuto, tetraciclina y metronidazol (preferiblemente *Pylera*®) ([figura 15](#)).
7. **Después del fracaso de dos tratamientos consecutivos**, la estrategia que obtiene mejores resultados en tercera línea es administrar la terapia cuádruple con bismuto (clásica o con levofloxacino) que no se haya utilizado en segunda línea ([figura 15](#)).
8. Tras el fracaso de un tratamiento basado en claritromicina, otro en levofloxacino y otro cuádruple con bismuto, tetraciclina y metronidazol, probablemente la mejor alternativa de **tratamiento empírico de cuarta línea** sea una terapia cuádruple con IBP, rifabutina, amoxicilina y bismuto durante 10-14 días ([figuras 15 y 16](#)).

9. Más de 20 años después de la aparición de los primeros tratamientos cuádruples, en ocasiones se siguen utilizando las mismas combinaciones de fármacos para tratar infecciones por cepas de *H. pylori* cada vez más resistentes. A pesar de ello, los resultados son superiores a los obtenidos en los inicios de las terapias de rescate. Esto es fruto de haber establecido objetivos de erradicación más exigentes y de la optimización continua de los tratamientos lograda mediante la investigación clínica en un marco asistencial público de calidad.

## 8. Bibliografía



1. Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. Helicobacter pylori research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:495-500.
2. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci* 2014;59:1698-709.
3. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2016;21 Suppl 1:3-7.
4. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
5. Gisbert JP, Calvet X, Ferrandiz J, et al. Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:725.e1-38.
6. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, et al. [III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection]. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:340-74.
7. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
8. Sanchez Delgado J, Garcia-Iglesias P, Tito L, et al. Update on the management of Helicobacter pylori infection. Position paper from the Catalan Society of Digestology. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:272-280.
9. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-239.
10. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, et al. IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2016;39:697-721.
11. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69.e14.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.

13. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514-33.
14. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1255-68.
15. Dang BN, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance: a WHO high priority? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:383.
16. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34-42.
17. Arslan N, Yilmaz O, Demiray-Gurbuz E. Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2017;23:2854-2869.
18. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter* 2006;11:224-30.
19. Sorberg M, Nyren O, Granstrom M. Unexpected decrease with age of *Helicobacter pylori* seroprevalence among Swedish blood donors. *J Clin Microbiol* 2003;41:4038-42.
20. Horiki N, Omata F, Uemura M, et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter* 2009;14:86-90.
21. Okamura T, Suga T, Nagaya T, et al. Antimicrobial resistance and characteristics of eradication therapy of *Helicobacter pylori* in Japan: a multi-generational comparison. *Helicobacter* 2014;19:214-20.
22. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, et al. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Among Male United States Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1616-24.
23. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002;136:13-24.

24. Mitui M, Patel A, Leos NK, et al. Novel *Helicobacter pylori* sequencing test identifies high rate of clarithromycin resistance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:6-9.
25. Regnath T, Raecke O, Enninger A, et al. Increasing metronidazole and rifampicin resistance of *Helicobacter pylori* isolates obtained from children and adolescents between 2002 and 2015 in southwest Germany. *Helicobacter* 2017;22.
26. Ducournau A, Benejat L, Sifre E, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:715-8.
27. Vicente D, Perez-Trallero E. Tetracyclines, sulfonamides, and metronidazole. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:122-30.
28. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177-86.e3; Discussion e12-3.
29. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut* 2016;65:870-8.
30. Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asl YM. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol* 2015;5:164-74.
31. Molina-Infante J, Gisbert JP. Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:375-81.
32. Macias-Garcia F, Llovo-Taboada J, Diaz-Lopez M, et al. High primary antibiotic resistance of *Helicobacter Pylori* strains isolated from dyspeptic patients: A prevalence cross-sectional study in Spain. *Helicobacter* 2017;22.
33. Qureshi NN, Gallaher B, Schiller NL. Evolution of amoxicillin resistance of *Helicobacter pylori* in vitro: characterization of resistance mechanisms. *Microb Drug Resist* 2014;20:509-16.
34. Kim N, Kim JM, Kim CH, et al. Institutional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:683-7.

35. Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, et al. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arg Gastroenterol* 2016;53:215-223.
36. Gao W, Cheng H, Hu F, et al. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010;15:460-6.
37. Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:170-3.
38. Navarro-Jarabo JM, Fernandez-Sanchez F, Fernandez-Moreno N, et al. Prevalence of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain. *Digestion* 2015;92:78-82.
39. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Bermejo F, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *helicobacter pylori* infection: time trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:130-5.
40. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209-21.
41. Graham DY, Lee SY. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:537-63.
42. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:7361-70.
43. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-53.
44. Villoria A, Garcia P, Calvet X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:868-77.
45. Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:532-41.

46. Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;95:2-8.
47. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:414-25.
48. Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, et al. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects--a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:719-30.
49. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:106-114.
50. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439-46.
51. Matsumoto H, Shiotani A, Katsumata R, et al. *Helicobacter pylori* Eradication with Proton Pump Inhibitors or Potassium-Competitive Acid Blockers: The Effect of Clarithromycin Resistance. *Dig Dis Sci* 2016;61:3215-3220.
52. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:23-34.
53. Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2376-81.
54. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013;145:121-128.e1.
55. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for *H. pylori* eradication: a pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:647-50.

56. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, et al. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014;63:748-52.
57. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, et al. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther* 2016;23:e880-93.
58. Liou JM, Chen CC, Chang CY, et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of *Helicobacter pylori* in the community and hospital populations: a randomised trial. *Gut* 2016;65:1784-1792.
59. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:Cd009034.
60. Gene E, Calvet X, Azagra R, et al. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1137-43.
61. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010;105:65-73.
62. Venerito M, Krieger T, Ecker T, et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013;88:33-45.
63. Zhang W, Chen Q, Liang X, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut* 2015;64:1715-20.
64. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:768-75.
65. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Registro europeo del manejo de *H. Pylori* (hp-eureg): adición de bismuto al tratamiento triple con claritromicina y amoxicilina. Experiencia en los primeros 1.000 pacientes. XXI Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología. Volume 41, 2018.

66. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, et al. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple "sequential" or "concomitant" treatment to eradicate *H. pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:652-6.
67. Calvet X, Garcia N, Lopez T, et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603-9.
68. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd008337.
69. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014;20:10338-10347.
70. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562-7.
71. Puig I, Gonzalez-Santiago JM, Molina-Infante J, et al. Fourteen-day high-dose esomeprazole, amoxicillin and metronidazole as third-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Int J Clin Pract* 2017;71.
72. Muller N, Amiot A, Le Thuaut A, et al. Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40:517-24.
73. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, et al. Latest advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection, 2017.
74. Graham DY, M Lew G, D Klein P, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116:705-8.
75. Borody TJ, Cole P, Noonan S, et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Aust* 1989;151:431-5.
76. Borody TJ, Andrews P, Fracchia G, et al. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995;37:477-81.

77. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-357.
78. Graham, Osato, Hoffman, et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:745-750.
79. Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:802-7.e1.
80. Miehke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003;8:310-9.
81. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:843-61.
82. Gisbert JP, Fuentes J, Carpio D, et al. 7-day rescue therapy with ranitidine bismuth citrate after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1249-1253.
83. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Levofloxacin- vs. ranitidine bismuth citrate-containing therapy after *H. pylori* treatment failure. *Helicobacter* 2007;12:68-73.
84. Thong-Ngam D, Mahachai V. 14-day quadruple therapy with ranitidine bismuth citrate after *Helicobacter pylori* treatment failure in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006;89 Suppl 3:S119-25.
85. Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V, et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:163-8.
86. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Seven-day 'rescue' therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1311-6.



87. Koksas AS, Parlak E, Filik L, et al. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies as a second-line therapy for *Helicobacter pylori* in Turkish patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:637-42.
88. Zullo A, Hassan C, Campo SMA, et al. A triple therapy regimen after failed *Helicobacter pylori* treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1193-1197.
89. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic Review and Meta-analysis: Proton Pump Inhibitor vs. Ranitidine Bismuth Citrate Plus Two Antibiotics in *Helicobacter pylori* Eradication. *Helicobacter* 2005;10:157-171.
90. Sainz R, Borda F, Dominguez E, et al. [*Helicobacter pylori* infection. The Spanish consensus report. The Spanish Consensus Conference Group]. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:777-84.
91. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, et al. Eradication treatment of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the II Spanish Consensus Conference. *Med Clin (Barc)* 2005;125:301-16.
92. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415-20.
93. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-13.
94. McNicholl AGM, F.; Tepes, B.; Venerito, M.; Przytulski, K.; Delchier, J. C.; Courillon-Mallet, A.; Molard, R.; Vaira, D. A.; Perez-Aisa, A.; Fernandez-Salazar, L.; Bujanda, L.; Ortuño, J.; Donday, M. G.; Nyssen, O.P.; O' Morain, C.; Gisbert, J.P. Hp-EuReg investigators. Pan-European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp- EuReg): Interim analysis of the single-capsule bismuth quadruple treatment (Pylera®). *United European Gastroenterol J* 2016;Suppl A-111.
95. McNicholl AGN, O. P.; Gisbert, J. P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy in a single capsule for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. Volume 22, 2018:e12416.

96. Calvet X, Garcia N, Gene E, et al. Modified seven-day, quadruple therapy as a first line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1061-5.
97. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
98. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-96.
99. Li Y, Huang X, Yao L, et al. Advantages of Moxifloxacin and Levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:413-22.
100. Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013;18:373-7.
101. Marin AC, Nyssen OP, McNicholl AG, et al. Efficacy and Safety of Quinolone-Containing Rescue Therapies After the Failure of Non-Bismuth Quadruple Treatments for *Helicobacter pylori* Eradication: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2017;77:765-776.
102. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *Helicobacter pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Dig Liver Dis* 2015;47:108-13.
103. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:941-7.
104. Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, et al. Efficacy and safety of rifabutin-containing 'rescue therapy' for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:481-8.
105. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A pilot study. *United European Gastroenterol J* 2016;4:380-7.

106. Ciccaglione AF, Tavani R, Grossi L, et al. Rifabutin Containing Triple Therapy and Rifabutin with Bismuth Containing Quadruple Therapy for Third-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Two Pilot Studies. *Helicobacter* 2016;21:375-81.
107. Graham DY, Lu H, Shiotani A. Failure of optimized dual proton pump inhibitor amoxicillin therapy: What now? *Saudi J Gastroenterol* 2017;23:265-267.
108. Gisbert JP, Mur M, Sainz S, et al. Is the combination omeprazole plus amoxycillin useful in eradicating *Helicobacter pylori* in Spain? *Rev Esp Enferm Dig* 1996;88:99-106.
109. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:895-905.e5.
110. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:346-54.
111. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, et al. III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:340-74.
112. Puig I, Lopez-Gongora S, Calvet X, et al. Systematic review: third-line susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:437-48.
113. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "Rescue" Therapy After Failure of Two Eradication Treatments. *Helicobacter* 2005;10:363-372.
114. Guslandi M. Alternative antibacterial agents for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1543-1547.
115. Gomollon F, Sicilia B, Ducons JA, et al. Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1335-8.
116. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2447-2455.

117. Vicente R, Sicilia B, Gallego S, et al. *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer after two treatment failures: a prospective culture-guided study. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:438-42.
118. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, et al. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for *H. pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2014;59:383-9.
119. Calvet X. Dealing with uncertainty in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:93-102.
120. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:465-80.
121. Di Caro S, Franceschi F, Mariani A, et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2009;41:480-5.
122. Nightingale CH. Moxifloxacin, a New Antibiotic Designed to Treat Community-Acquired Respiratory Tract Infections: A Review of Microbiologic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Characteristics. *Pharmacotherapy* 2000;20:245-256.
123. Krasemann C, Meyer J, Tillotson G. Evaluation of the Clinical Microbiology Profile of Moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2001;32:S51-S63.
124. Kim JM, Kim JS, Kim N, et al. Distribution of fluoroquinolone MICs in *Helicobacter pylori* strains from Korean patients. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:965-967.
125. Wenzhen Y, Kehu Y, Bin M, et al. Moxifloxacin-Based Triple Therapy Versus Clarithromycin-Based Triple Therapy for First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Internal Medicine* 2009;48:2069-2076.
126. Chuah SK, Tai WC, Hsu PI, et al. The efficacy of second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy using an extended 14-day levofloxacin/amoxicillin/proton-pump inhibitor treatment--a pilot study. *Helicobacter* 2012;17:374-81.
127. An Y, Wang Y, Wu S, et al. Fourth-generation quinolones in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24:3302-3312.

128. Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:538-9.
129. Gao XZ, Qiao XL, Song WC, et al. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2010;16:4357-62.
130. Hsu PI, Wu DC, Chen A, et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest* 2008;38:404-9.
131. Yee YK, Cheung TK, Chu KM, et al. Clinical trial: levofloxacin-based quadruple therapy was inferior to traditional quadruple therapy in the treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1063-7.
132. Bago P, Vcev A, Tomic M, et al. High eradication rate of *H. pylori* with moxifloxacin-based treatment: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:372-8.
133. Sun Q-J, Liang X, Zheng Q, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai. *World J Gastroenterol* 2010;16:5118-5121.
134. Graham DY, Shiotani A. Which Therapy for *Helicobacter pylori* Infection? *Gastroenterology* 2012;143:10-2.
135. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010;15:38-45.
136. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, et al. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti- *Helicobacter pylori* therapy: a pilot study in US Hispanics. *Helicobacter* 2012;17:382-90.
137. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, et al. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 2002;31:128-139.
138. Fischbach LA, Zanten SV, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071-1082.

139. de Boer WA, Driessen WMM, Jansz AR, et al. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:817-820.
140. van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, et al. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1751-1759.
141. Borody TJ, George LL, Brandl S, et al. *Helicobacter pylori* Eradication with Doxycycline—Metronidazole—Bismuth Subcitrate Triple Therapy. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:281-284.
142. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:789-795.
143. Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of *Helicobacter pylori*: an open-label control study in Chinese patients. *Singapore Med J* 2012;53:273-6.
144. Ciccaglione AF, Cellini L, Grossi L, et al. A Triple and Quadruple Therapy with Doxycycline and Bismuth for First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Pilot Study. *Helicobacter* 2015;20:390-396.
145. Rodriguez de Santiago E, Martin de Argila de Prados C, Marcos Prieto HM, et al. Limited effectiveness with a 10-day bismuth-containing quadruple therapy (Pylera((R)) ) in third-line rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. A real-life multicenter study. *Helicobacter* 2017;22.
146. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:171-7.
147. Fiorini G, Saracino IM, Zullo A, et al. Rescue therapy with bismuth quadruple regimen in patients with *Helicobacter pylori* -resistant strains. *Helicobacter* 2017;22:e12448.
148. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006;101:243-7.

149. Gisbert JP. Letter: third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1484-5; author reply 1486.
150. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:45-9.
151. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1469-74.
152. Gisbert JP. Rescue therapy with levofloxacin after multiple *H. pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:653-4; author reply 654-5.
153. Miehlke S, Schneider-Brachert W, Kirsch C, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2008;13:69-74.
154. Zullo A, De Francesco V, Bellesia A, et al. Bismuth-based quadruple therapy following *H. pylori* eradication failures: a multicenter study in clinical practice. *J Gastrointest Liver Dis* 2017;26:225-229.
155. Hu JL, Yang J, Zhou YB, et al. Optimized high-dose amoxicillin-proton-pump inhibitor dual therapies fail to achieve high cure rates in China. *Saudi J Gastroenterol* 2017;23:275-280.
156. Graham DY, Javed SU, Keihanian S, et al. Dual proton pump inhibitor plus amoxicillin as an empiric anti-*H. pylori* therapy: studies from the United States. *J Gastroenterol* 2010;45:816-20.
157. Attumi TA, Graham DY. High-Dose Extended-Release Lansoprazole (Dexlansoprazole) and Amoxicillin Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infections. *Helicobacter* 2014;19:319-322.
158. Graham DY, Dore MP. Update on the Use of Vonoprazan: A Competitive Acid Blocker. *Gastroenterology* 2018;154:462-466.
159. Gisbert JP. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008;14:5385-5402.

160. Seppala K, Kosunen TU, Nuutinen H, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection after failed primary treatment: one-center results from 120 patients. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:929-34.
161. Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. *Dig Dis Sci* 2015;60:458-64.



## 9. Anexos

## 9.1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**AAS:** ácido acetil salicílico

**AINE:** antiinflamatorios no esteroideos

**AMO:** amoxicilina.

**BIS:** bismuto.

**CLA:** claritromicina.

**CMI:** capacidad mínima inhibitoria.

**CMB:** capacidad mínima bactericida.

**EEUU:** Estados Unidos.

**IBP:** inhibidor de la bomba de protones.

**IC95%:** intervalo de confianza al 95%.

**ITT:** *intention to treat*, por intención de tratar.

**LEV:** levofloxacino.

**MALT:** mucosa-associated lymphoid tissue

**MOX:** moxifloxacino.

**MTZ:** metronidazol.

**PP:** *per protocol*, por protocolo.

**RCB:** ranitidina citrato bismuto.

**RIF:** rifabutina.

**RFX:** rifaximina.

**TET:** tetraciclina clorhidrato.

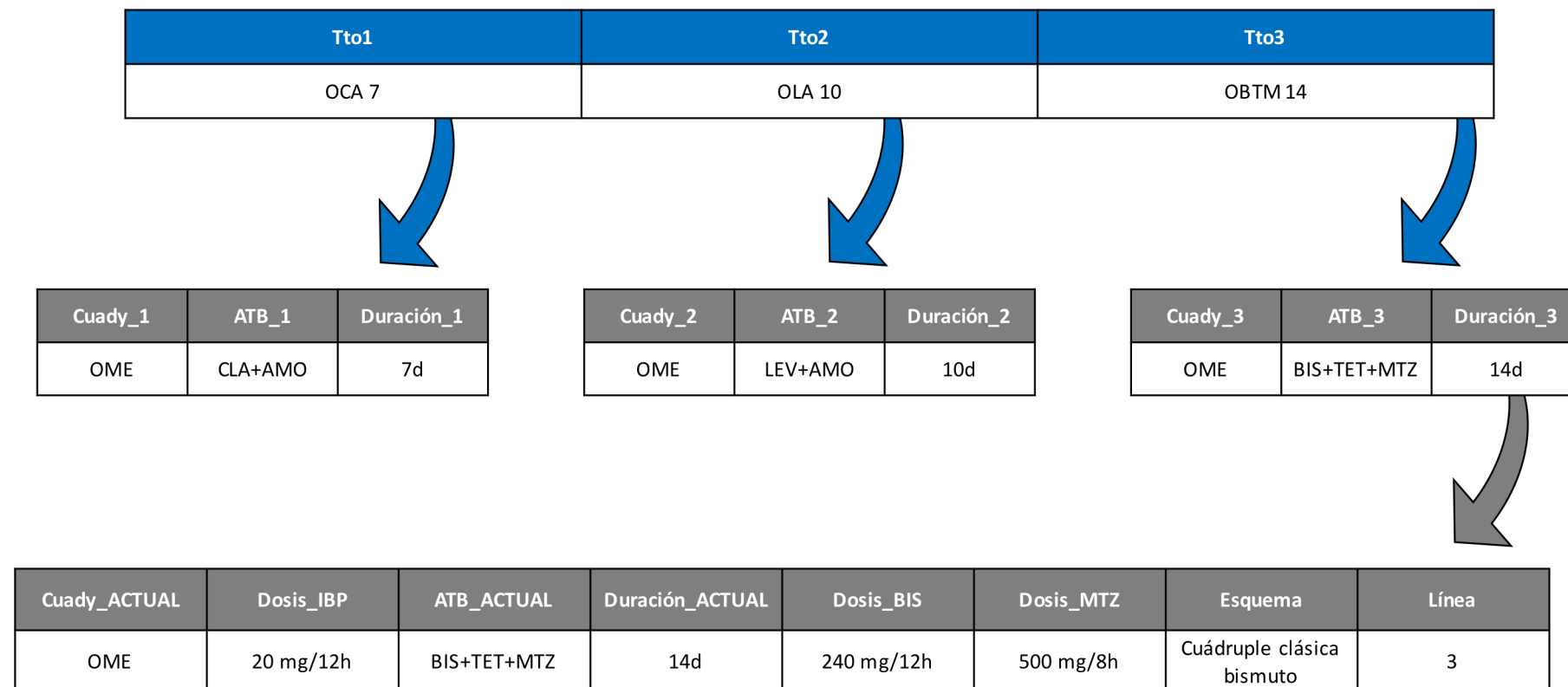
## 9.2. PROCESO DE CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS

Se exponen en este apartado los procesos de edición de datos más relevantes que se realizaron durante la integración de las bases de datos antiguas con la base de datos creada para este estudio.

- **Recodificación y creación de las variables de los tratamientos previos:** en las bases de datos antiguas cada tratamiento estaba recogido en una única variable categórica nominal politómica (ejemplo: “OLA 7; OLA 10; OLA 14; OBTM 7; OBTM 10; ...”). En la base de este estudio se desglosó esa información en 3 variables distintas: “coadyuvante”, “combinación de antibióticos” y “duración del tratamiento”. Este proceso se repitió un total de 6 veces, uno por cada línea de tratamiento. En la [figura 17](#) se expone con un ejemplo el proceso de creación y recategorización de estas variables.
- **Recodificación y creación de las variables del tratamiento actual:** la última línea de tratamiento recibida se denominó línea actual. La información de todas las líneas actuales se desglosó en 6-9 variables distintas: “coadyuvante”, “dosis de IBP”, “antibióticos”, “duración”, “dosis de antimicrobianos” (una variable para bismuto otra para levofloxacino y otra para metronidazol), “esquema de tratamiento” y “línea de tratamiento”. Fue necesario revisar en las historias clínicas las dosis de IBP y de los antibióticos que se administraron cada año. En la [figura 17](#) se expone con un ejemplo el proceso de creación y recategorización de estas variables.
- **Recodificación y creación de las variables de los efectos adversos:** en las bases de datos antiguas los efectos adversos estaban recogidos en dos variables: EA presente (variable categórica dicotómica si/no) y tipo de EA (variable con formato cadena, de

texto libre; ejemplo: “mialgias, náuseas, 5 días”). En la base de datos de este estudio se desglosó esa información en 16 variables distintas, con la intención de analizar y comparar con detalle la seguridad de los múltiples tratamientos. Se crearon las variables generales “EA presente” (nominal dicotómica si/no), “EA grave” (nominal dicotómica si/no) y “EA número” (cuantitativa discreta). Posteriormente se crearon variables nominales dicotómicas (si/no) para cada uno de los efectos adversos: “EA náuseas/vómitos”, “EA diarrea/estreñimiento”, “EA dolor”, “EA disgeusia”, “EA esofágicos”, “EA astenia/malestar”, “EA fiebre”, “EA cefalea/mareos”, “EA prurito/rash”, “EA candidiasis”, “EA leucopenia”, “EA trombopenia” y “EA músculo-tendinoso/osteo-muscular”.

**Figura 18.** Ejemplo de recategorización y creación de las variables de tratamiento para la base de datos del estudio actual



*Ejemplo de un paciente que recibió tres líneas de tratamiento consecutivas, siendo la tercera el tratamiento actual a evaluar. En azul se muestra la recogida de esta información con las variables de una base de datos antigua. En gris se muestra el desglose de esta información en las variables de la base de datos de este estudio.*

### 9.3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PREVIA A LA INSTAURACIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA

PROTOCOLO TRATAMIENTO ERRADICADOR	
NUMERO DE PROTOCOLO (correlativo):	
APELLIDOS Y NOMBRE: .....	
DIAGNÓSTICO:            gastritis [ <input type="checkbox"/> ]                            úlcera duodenal [ <input checked="" type="checkbox"/> ]	
EDAD: 49	
SEXO:            varón [ <input checked="" type="checkbox"/> ]                            mujer [ <input type="checkbox"/> ]	
TABACO:    no fuma [ <input checked="" type="checkbox"/> ]                            sí fuma [ <input checked="" type="checkbox"/> ] ⇒ nº de cigarrillos/día [    ]	
TRATAMIENTO PREVIO CON OMEPRAZOL (2 semanas): no [ <input type="checkbox"/> ]                            sí [ <input type="checkbox"/> ]	
ÚLCERA DUODENAL PREVIA (RX/endoscopia):    no [ <input type="checkbox"/> ]                            sí [ <input type="checkbox"/> ] ⇒ años [    ]	
ANATOMÍA PATOLÓGICA pre-tratamiento:	
- <i>H. pylori</i> :            antro [ <input type="checkbox"/> ]                            cuerpo [ <input type="checkbox"/> ]	
- Lesión histológica (normal [0], GC inactiva [1], GC activa [2,3,4]):    antro [ <input type="checkbox"/> ]                            cuerpo [ <input type="checkbox"/> ]	
TEST RÁPIDO DE LA UREASA pre-tratamiento:    antro [ <input type="checkbox"/> ]                            cuerpo [ <input type="checkbox"/> ]	
TEST RESPIRATORIO pre-tratamiento:    positivo [ <input checked="" type="checkbox"/> ]                            valor [ 46 ]                            negativo [ <input type="checkbox"/> ]	
TRATAMIENTO ERRADICADOR EMPLEADO: 1º) Omeprazol + A + B 10 d 2º) Omeprazol + A + B 10 d 3º) Omeprazol + A + B 10 d 4º) Omeprazol + A + B 10 d 5º) Omeprazol + A + B 10 d	
ENDOSCOPIA POST-TRATAMIENTO: normal [ <input type="checkbox"/> ]                            persiste úlcera [ <input type="checkbox"/> ] ⇒ tamaño [    ]	
ANATOMÍA PATOLÓGICA post-tratamiento:	
- <i>H. pylori</i> :            antro [ <input type="checkbox"/> ]                            cuerpo [ <input type="checkbox"/> ]	
- Lesión histológica (normal [0], GC inactiva [1], GC activa [2,3,4]):    antro [ <input type="checkbox"/> ]                            cuerpo [ <input type="checkbox"/> ]	
TEST RESPIRATORIO post-tratamiento:    positivo [ <input type="checkbox"/> ]                            valor [ 43 ]                            negativo [ <input checked="" type="checkbox"/> ]	
ÉXITO ERRADICADOR [ <input checked="" type="checkbox"/> ]                            FRACASO ERRADICADOR [ <input type="checkbox"/> ]	
SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO: BIEN [ <input checked="" type="checkbox"/> ]                            MAL [ <input type="checkbox"/> ] ⇒ .....	
EFECTOS SECUNDARIOS: NO [ <input checked="" type="checkbox"/> ]                            SÍ [ <input type="checkbox"/> ] ⇒ .....	
EN FUMADORES, CONTINÚA FUMANDO: NO [ <input type="checkbox"/> ]                            SÍ [ <input type="checkbox"/> ]	
OTROS: .....	

